c.2

NITROGEN DIOXIDE

Environmental Health Directorate
Health Protection Branch

Published by Authority of the
Minister of National Health and Welfare
March 1982

83-EHD-86

COPIES OF THIS PUBLICATION MAY BE OBTAINED FROM:

Public Affairs Directorate,
Department of National Health and Welfare,
Brooke Claxton Building,
OTTAWA, K1A 0L2

Également disponible en français sous le titre
"Dioxyde d'azote"

TABLE OF CONTENTS

	Page
FOREWORD	v
SUMMARY	vi
INTRODUCTION	1
ANIMAL MODELS - Mechanisms of Toxicity	2
SHORT-TERM EXPOSURE - Chamber Studies	3
LONG-TERM EXPOSURE - Epidemiological Studies	13
EVALUATION	24
RECOMMENDATIONS FOR AIR QUALITY OBJECTIVES	28
1-Hour	
24-Hour	
Annual	
REFERENCES	29

LIST OF TABLES

Page

1. Mean Concentrations of Pollutants in the Chattanooga Studies 14

2. Combined Seasonal Summary of Monitoring Data, Boston Policemen Study 20

3. Mean Concentrations of Pollutants in the Connecticut Study 22

4. Mean Concentrations of Pollutants in the California Study 22

5. Effects of Short-Term Exposure to NO_2 (Chamber Studies) 26

6. Effects of Long-Term Exposure to NO_2 (Epidemiological Studies) 27

FOREWORD

This document was prepared by Dr. B.G. Ferris Jr., Professor of Environmental Health and Safety at the Harvard University School of Public Health, under a contract funded by the Department of National Health and Welfare.

The scientific authority for the contract was Miss M.E. Meek of the Environmental Health Directorate, Department of National Health and Welfare, who provided assistance and direction in the preparation of this report.

The conclusions and recommendations contained herein represent the opinion of the Contractor and do not necessarily constitute endorsement by the Department of National Health and Welfare.

SUMMARY

Data available on the health effects associated with exposure to nitrogen dioxide were reviewed in early 1980 in order to make recommendations concerning the Ambient Air Quality Objectives for nitrogen dioxide (NO_2), which have been prescribed pursuant to subsection 4(2) of the Clean Air Act.

There is ample evidence that accidental exposure to high levels of NO_2 (greater than 282 mg/m^3, 150 ppm) for very short periods of time have caused fatalities[1]. Exposures at levels from 90 to 282 mg/m^3 (50 to 150 ppm) have resulted in chronic lung disease, such as bronchiolitis obliterans. More precise data on exposure levels in these cases are not available.

Human volunteer studies have provided more precise documentation of the effects on pulmonary function of short-term exposure to nitrogen dioxide. In some of the available studies, mixtures of pollutants have been administered and in some, sensitive population groups such as asthmatics have been examined. Based on a review of the results of these studies, it is recommended that the maximum acceptable nitrogen dioxide concentration for 1 hour should be 750 ug/m^3 (0.4 ppm).

Reduced resistance to respiratory infection appears to be the most sensitive indicator of damage produced by long-term exposure to nitrogen dioxide in the general population. Based on extrapolation of the results of volunteer studies and available epidemiological data, it is recommended that the maximum acceptable nitrogen dioxide concentration for 24 hours should be 470 ug/m^3 (0.25 ppm). Based on the results of available epidemiological studies, it is further recommended that the maximum acceptable annual concentration should be 100 ug/m^3 (0.05 ppm). Recommendations for research to allow a more thorough evaluation of the health effects associated with exposure to nitrogen dioxide in ambient air are included.

INTRODUCTION

Although NO interacts with O_3 to produce NO_2, NO_2 alone appears to be the oxide responsible for effects on health. This review will, therefore, be restricted to nitrogen dioxide (NO_2). The discussion will also essentially be restricted to epidemiological and clinical chamber studies. Occasional reference will be made to animal studies in order to identify possible mechanisms of action.

There are a number of factors which complicate evaluation of the effects of nitrogen dioxide on human health. Nitrogen dioxide often occurs in the presence of other pollutants and is only one component of photochemical air pollution. Thus exposures of human subjects to pure NO_2 in chambers may under- or over-estimate the effect that might be observed with complex mixtures of pollutants in ambient air. The extent of exposure in chamber studies is better defined than in most epidemio- logical studies and in some studies, mixtures of compounds have been used. Whether the results from such studies on effects of short-term exposure to NO_2 can be related to effects of exposure to ambient air pollutants in general populations is an area which needs much further research.

A fundamental difficulty with evaluation of the results of a limited number of epidemiological studies is that it is usually very difficult to separate effects that should be attributed to nitrogen dioxide, since NO_2 does not exist in isolation but rather as one component of a complex mixture. In addition, specific measurements of exposure are often not available. For example, a follow-up study of the survivors of the 1929 fire in the X-ray room of the Cleveland Clinic did not show any difference in mortality experience between the survivors and a control group[2]. However, these data cannot be considered to provide evidence for lack of a long-term effect of acute exposure to NO_2 on health since: the levels of exposure were not known; NO_2 was presumed to be the toxic gas although other gases such as hydrogen cyanide were present from the combustion of nitrocellulose films; the life-table technique and mortality data used in this study may have been too insensitive to detect any effect; and no tests of pulmonary function were conducted to determine whether there were residual effects.

ANIMAL MODELS - MECHANISMS OF TOXICITY

Data from studies of exposure of animals to air pollutants are used primarily to define target organs and to explain possible mechanisms of action. Results from studies on animals suggest that the greatest risk from exposure to NO_2 is reduced host resistance to bacterial and viral respiratory tract infection. Ehrlich[3] and others, using an infectivity model, have shown that pre-exposure to NO_2 at levels above 1.8 mg/m^3 (1 ppm) increased mortality in animals later challenged with bacteria. This appeared to be due to interference with macrophage activity. NO_2 in this model appeared to be less toxic than O_3 at roughly comparable molar concentrations[4].

Voisin et al. have developed a technique to study the action of NO_2 on the bacteriological activity of macrophages in vitro[5]. Using this technique, there was a deleterious effect on activity following 30 minutes of exposure to 0.188 mg/m^3 (0.1 ppm) as well as a reduction in cellular adenosinetriphosphate (ATP). These findings are consistent with the effects seen in animals at higher concentrations and may well explain the mechanism of action of NO_2 on the macrophage. However, at present it is not known whether similar reactions take place in vivo or whether this represents a situation in which the macrophage is more vulnerable under these conditions in vitro than in vivo.

The results of experiments with animals have limited applicability in a review of ambient air quality objectives for nitrogen dioxide for a number of reasons. There are many uncertainties in the extrapolation of results obtained in animal experiments to effects that can be observed in man. In the past, high concentrations of atmospheric pollutants were administered to animals and "safety factors" were introduced in the extrapolation to a no-effect level for man. More recently levels of pollutants that better approximate concentrations found in ambient air have been administered in animal studies. However, there are distinct species differences in response between man and animals. There are anatomical differences in the airways between test species and man, which may lead to different exposures to the alveoli. Without a definite understanding of how to take these species differences into account, the results from animal experiments, even when corrected for lack of sensitivity, furnish a very uncertain guide to effects on human beings. Moreover, studies of the toxic effects of nitrogen dioxide on man have been conducted.

SHORT-TERM EXPOSURE - Chamber Studies

In a study conducted by Beil and Ulmer, 16 healthy and presumably resting persons aged 19 to 52 years were exposed for 2-hour periods to various concentrations of NO_2 as follows: 0 (control), 1.88 mg/m^3 (1 ppm), 4.7 mg/m^3 (2.5 ppm), 9 mg/m^3(5 ppm) and 13.5 mg/m^3 (7.5 ppm)[6]. Chamber temperature and relative humidity were held constant but were not specified. Nitric oxide/nitrogen dioxide were monitored by the chemiluminescence technique.

The order of exposure to the various concentrations of NO_2 varied, but all exposures took place in the morning. The subjects were exposed in groups of 8. Measurements of pulmonary function were made before exposure and at 30, 60 and 120 minutes after the start of exposure. Change in airway resistance in response to administration of bronchial challenge (acetylcholine inhalation) was measured before and at the conclusion of the exposure. Subsequently, subjects were not exposed until the effect of acetylcholine inhalation had worn off.

In a second experiment, 8 healthy men aged 31 to 47 years, all smokers, were exposed to 9.4 mg/m^3 (5 ppm) NO_2 for 14 hours. Measurements of physiological parameters were obtained before exposure and at 30 minutes, 1, 2, 6, 8 and 14 hours after the start of exposure, immediately following, and 10 hours after the cessation of exposure. Measurements included respiratory resistance, intrathoracic gas volume, pulse and oxygen pressure (PaO_2), CO_2 pressure ($PaCO_2$) and pH of the arterial blood. Subjects were asked whether they noted any respiratory symptoms.

The mean respiratory resistance showed no change during exposure to 1.88 mg/m^3 (1 ppm) NO_2. At the higher levels of exposure, the resistance increased during the first 30 minutes and then had a tendency to fall toward the control value. Respiratory resistance during exposure to 4.7 mg/m^3 (2.5 ppm) was not statistically different from that of the control group whereas it was at the higher levels of exposure.

The changes in the resistance following exposure were divided into three grades - equal to or less than 0.7, from 0.8 to 1.9 and equal to or greater than 2.0 cm H_2O/L/sec. The changes recorded at 1.88 mg/m^3 were within the range seen during the control exposure. Even at the higher exposures, the respiratory resistance of slightly more than one third of the subjects remained within the control range. The remaining subjects, however, did show greater increases in resistance.

On the average, responses to acetycholine inhalation were increased only after exposure to 14.1 mg/m^3 (7.5 ppm) NO_2. However, those subjects who responded most to acetylcholine inhalation showed an even greater response when exposed to NO_2.

There was no change in intrathoracic gas volume during the exposures and no statistically significant variations in the arterial oxygen pressure (PaO_2) and arterial carbon dioxide pressure ($PaCO_2$). There appeared to be some tendency toward an increased alveolar ventilation as indicated by the change in $PaCO_2$ as the NO_2 concentrations increased. The presence of subjective symptoms such as cough, phlegm production and shortness of breath were denied by the subjects. One subject complained of a slight irritation in the throat.

During the 14-hour exposure to 9.4 mg/m^3 (5 ppm), the change in resistance during the first two hours was similar to that seen during the earlier experiments; there was an increase in the first 30 minutes and then a slight decrease. The respiratory resistance following two hours of exposure was, however, significantly greater than the pre-exposure value. Continued exposure caused a further increase in resistance greater than that seen at 30 minutes. The change in resistance after 14 hours of exposure was greater than that observed in the previous experiments after 2 hours. After 10 hours of recovery, resistance was back to the pre-exposure level. The exposure was then repeated and similar responses were obtained.

The response to acetylcholine provocation was significantly greater after the 14-hour exposure; 10 hours after exposure the response was still somewhat greater than the pre-exposure values but the mean change was not statistically significant.

There was a slight but significant increase in intrathoracic gas volume over baseline after 6, 8 and 14 hours of exposure. Ten hours after the cessation of exposure, the value returned to baseline. There was no change in blood gases after 6 hours of exposure. Two of the subjects complained of an irritating cough and three had a slight sensation of shortness of breath.

It seems then, that there is some increase in respiratory resistance and a progression of symptoms following exposure for 2 hours to concentrations of NO_2 greater than 4.7 mg/m^3 (2.5 ppm). Few changes were seen during exposure to 1.88 mg/m^3 (1.0 ppm). The method of measuring resistance in this study[7,8] was modified from that of DuBois et al.,[9] and may be subject to error due to laryngeal activity.

Von Neiding et al. studied the effect of exposure to NO_2 in 55 healthy male subjects, 18 to 65 years of age, and 84 male patients, 30 to 72 years of age, with chronic nonspecific lung disease (chronic bronchitis)[10]. It is presumed that subjects were exposed in a chamber at rest through nasal breathing. Some of the shorter exposures may have been conducted via mouthpiece. Periods of exposure varied from 15 to 60 minutes and concentrations of NO_2 varied from 1.88 to 9.4 mg/m^3 (1 to 5 ppm). Single breath diffusing capacity measurements were conducted for 16 healthy subjects before and after inhalation of 9.4 mg/m^3 (5 ppm) NO_2 for 15 minutes. Respiratory gas exchange was measured in 14 patients before, at 15 minute intervals during, and after inhalation of 9.4 mg/m^3 (5 ppm) NO_2 for 60 minutes; PaO_2, $PaCO_2$ and pH in arterialized blood obtained from hyperemized ear lobe and the partial pressures of O_2 and CO_2 in exhaled gases of these patients were measured. In 39 healthy subjects and 70 patients, the total airway resistance was measured using Ulmer's method[7,8], before and after inhalation of 1.88 to 9.4 mg/m^3 (1 to 5 ppm) NO_2 for 30 standardized breaths or about 5 minutes.

There was a decrease in the diffusing capacity in the healthy subjects following exposure to 9.4 mg/m^3 (5 ppm) for 15 minutes. In the patients, there was a decrease in PaO_2 with a resultant increase in alveolar arterial oxygen difference over the first 15 minutes of exposure to 9.4 mg/m^3 (5 ppm). There was no change over the ensuing 45 minutes. Values had returned to pre-exposure levels by 15 minutes after exposure ceased. No changes were noted in $PaCO_2$ or pH. Airway resistance increased when subjects were exposed to concentrations of NO_2 greater than 2.82 mg/m^3 (1.5 ppm). No effects were noted at concentrations of NO_2 below 2.82 mg/m^3 (1.5 ppm) in both healthy subjects and patients.

In another series of experiments, Von Nieding et al., exposed 11 healthy male subjects, 23 to 28 years of age, to "clean" air and to NO_2, O_3 and SO_2 alone or as mixtures of two or all three at two different concentrations[11]. In one study the mixture contained 9.4 mg/m^3 (5 ppm) NO_2, 13.1 mg/m^3 (5 ppm) SO_2 and 0.2 mg/m^3 (0.1 ppm) O_3; in the other, the mixture included 0.1 mg/m^3 (0.05 ppm) NO_2, 0.3 mg/m^3 (0.12 ppm) SO_2 and 0.05 mg/m^3 (0.026 ppm) O_3. All exposures were conducted at the same time of day and consisted of a one-hour period of pre-exposure to "clean air" followed by a 2-hour period of exposure to a gas singly or in the mixtures as noted. During the second phase, there were four 15-minute periods of light exercise (70 watts) that approximately doubled the ventilation rate over that of the resting condition. Nine of the subjects also

underwent a bronchial challenge in a standardized procedure with acetylcholine aerosol inhalation of a 1%, 2% and 3% solution after exposure to "clean" air and after exposure to each of the mixtures of gases.

The chamber gases were continuously monitored. Ozone was determined by chemiluminescence calibrated by the buffered potassium iodide method; NO_2 was measured by the colorimetric analyzer "Picos" (Hartmann and Braun), calibrated and checked by the colorimetric Saltzman procedure; the SO_2 concentrations were determined by the "total sulfur analyzer" (Bendix). Sulphur dioxide levels were also checked by the West-Gaeke method. Background concentrations of pollutants were reported to be 18.8 ug/m^3 (10 ppb) NO_2, 52.4 ug/m^3 (20 ppb) SO_2 and non-detectable for O_3. Although it was not specified precisely where these concentrations were measured, presumably these were the ambient concentrations present in the chamber. The background total suspended particulates (TSP) level was reported to be 0.15 mg/m^3 which seems inordinately high and probably represents an error in transcription. If this value is accurate, it could be a factor in causing the effects reported.

At the higher concentration of the pollutants, significant decreases in PaO_2 occurred after 2 hours of exposure to NO_2, NO_2 and SO_2, NO_2 and O_3 and following exposure to all three. One hour after exposure, PaO_2 had essentially returned to the pre-exposure level. Airway resistance was also significantly increased after exposure to the higher concentrations of NO_2, NO_2 and SO_2, NO_2 and O_3 and the three gases simultaneously. This increase persisted for an hour after exposure and was statistically significant. No change in PaO_2 or airway resistance was detected following exposure to the three gases at the lower concentrations.

Challenge with acetylcholine aerosol after the 2-hour exposure to the control ("clean") air and the mixture of the three gases at the two concentrations resulted in a progressively increased response with increasing dose of acetylcholine. After exposure to the lower concentrations of pollutants, there was a significantly increased response to the 2% acetylcholine solution but not to the 1 or 3% solutions as compared with the response after the exposure to "clean" air. Following exposure to the higher concentrations of pollutants, all responses to the acetylcholine inhalation were significantly greater. The inconsistent reponse to varying doses of acetylcholine after exposure to the lower concentrations of pollutants is provocative; these observations need to be replicated and at other concentrations between

the two used in this study. The acetylcholine experiment should also be repeated following exposure to each of the gases alone.

The higher concentrations of NO_2 administered singly and in combination with the other gases are certainly associated with decreased PaO_2 and increased airway resistance. In another study by Von Nieding et al., it appeared that these changes may have been mediated by the release of histamine by NO_2 since the effects could be blocked by antihistaminic drugs[12]. It does not appear that the exposure to the mixture at the lower concentrations below approximately 2.82 mg/m^3 (1.5 ppm) NO_2 was having any significant effect on these subjects.

The results of these studies and additional data on more patients have been summarized by Von Nieding and Wagner[13]. This summary report reiterates the decrease in PaO_2 observed during exposure to concentrations of NO_2 above 3.76 mg/m^3 (2 ppm) and the increase in respiratory resistance for exposure to levels above 2.82 mg/m^3 (1.5 ppm).

Kerr et al. exposed 13 asthmatics, 7 patients with chronic bronchitis and 10 healthy adults to 940 ug/m^3 (0.5 ppm) NO_2 which was determined by means of two NO_2 monitors[14]; one used the colorimetric method and the other the coulometric method for analysis and both were standardized against National Bureau of Standards specifications. Concentrations of NO_2 varied from 884 to 978 ug/m^3 (0.47 to 0.52 ppm). Subjects were exposed for 2-hour periods at a temperature of 24^0 C and relative humidity of 45%. There was one 15-minute period of moderate exercise on a bicycle ergometer during the first hour. Since the subjects could detect the odour of NO_2, the order of exposure and control day was fixed, with the control day being first, the exposure day second. All exposures were conducted at the same time of day and each subject acted as his own control. A questionnaire concerning symptoms was administered to each subject after exposure.

Baseline pulmonary function data were obtained before and after each exposure period. Spirometry was performed for forced vital capacity (FVC) and one-second forced expiratory volume ($FEV_{1.0}$) and plethysmography for airway conductance. Pulmonary resistance and compliance were measured by means of an esophageal balloon. The latter was measured as quasistatic and dynamic at 16, 32 and 48 breaths per minute.

During exposure, one chronic bronchitic subject and one normal subject developed a slightly runny nose. Seven of the asthmatics had mild symptoms, 2 had burning of their eyes, 1 had a headache and 4 had chest tightness with the exercise.

No significant nor consistent differences were noted in the various parameters when the groups were analyzed separately. If the data for the asthmatics and bronchitics were combined, then there was a significant increase in total lung capacity (TLC), functional residual capacity (FRC), residual volume (RV) and static compliance over the control values. The authors interpreted their findings as really not meaningful and concluded that the changes they saw could have been due to chance. Certainly the findings are minimal and probably do not represent significant health effects.

Abe exposed 5 healthy subjects aged 21 to 40 years to about 9.4 mg/m^3 (5 ppm) NO_2, 13.1 mg/m^3 (5 ppm) SO_2 and to a mixture of the two gases at concentrations of 4.7 mg/m^3 NO_2 and 6.55 mg/m^3 SO_2 (both 2.5 ppm)[15]. Subjects were exposed to room air and then to the gas for 10 minutes through a mouthpiece while wearing a nose clip. After exposure they again breathed room air for thirty minutes. Levels of NO_2 were monitored by the Saltzman method and Kitigawa detector tubes; SO_2 was determined by para-rosaniline and Kitigawa detector tubes. Pulmonary mechanics were measured by using an esophageal balloon to represent changes in pleural pressure. Flows and volume changes were measured by a pneumotachograph and integrator. From these tracings lung compliance and respiratory resistance were determined. These measurements were made before, immediately following exposure and at 10-minute intervals after exposure. Forced vital capacity, $FEV_{1.0}$ and mid-maximal expiratory flow (MMEF) were also measured on a 13.5 litre Benedict-Roth recording spirometer and peak expiratory flow was measured on a Wright Peak Flowmeter. Three trials were made for measurements before exposure and 30 minutes after exposure on each device and the highest value was recorded. Volumes were expressed at BTPS (37° C and saturated with water vapour at that temperature and ambient pressure).

Exposure to 9.4 mg/m^3 (5 ppm) NO_2 resulted in little change during the 10 minutes of exposure, but the compliance or distensibility of the lung (C_L) progressively decreased between 20 and 30 minutes after exposure. The resistance of the lung (R_L) on inspiration and expiration progressively increased during the three measurements made at 10-minute intervals after exposure. Exposure to 13.1 mg/m^3 (5 ppm) SO_2 produced an increase in inspiratory and expiratory R_L for the first measurement made immediately after exposure. It had returned to pre-exposure levels by the end of the 10-minute interval after the cessation of exposure.

The mixture of the two gases produced similar responses to those seen with the individual gases but the responses were not as marked since the concentrations of NO_2 and SO_2 in the mixture were less. It appeared that each gas was acting individually. Exposure to SO_2 produced a quick response with little residual effect, whereas exposure to NO_2 resulted in a delayed response that tended to persist.

Hackney and his colleagues have conducted a number of studies involving chamber exposures to NO_2 alone and in mixtures[16-20]. These studies have been primarily concerned with effects of ozone in concentrations simulating "smog" conditions in Los Angeles. The fundamental design involves a chamber with controlled temperature and humidity (usually 31° C and 35% RH, although these could be changed)[16]. Chamber exposure levels were monitored by chemiluminescence for O_3 and NO_2. Monitors were calibrated regularly. Other pollutants such as CO and total suspended particulates were monitored by conventional methods.

On days one to three, subjects were exposed for two to four hours to "clean" filtered air, and on the last two days were exposed for similar periods to NO_2 and other gases. Mild exercise sufficient to double the ventilation or breathing rate was performed for 15 minutes during each half-hour. Effects were monitored by a battery of tests of pulmonary function, including spirometry, total respiratory resistance by forced oscillations, flow-volume curves, airway resistance and thoracic gas volume by standard methods of plethysmography, closing volume by nitrogen washout, static and dynamic compliance, single-breath diffusing capacity, oxygen consumption at rest and during exercise. Clinical assessment of effects was developed based on an arbitrary scale for various respiratory symptoms.

In one of the studies, four healthy male subjects were examined five days a week for three weeks[17]. They were exposed to purified air for four hours on the first three days, and to test gases on the last two days. For the first week subjects were exposed to 0.980 mg/m^3 (0.5 ppm) ozone, for the second week to a mixture of 0.980 mg/m^3 (0.5 ppm) ozone and 0.564 mg/m^3 (0.3 ppm) NO_2, and for the third week to a mixture of 34.5 mg/m^3 (30 ppm) CO in addition to the other two gases. Few effects were observed; changes that occurred were minor and seemed to occur randomly.

This study was repeated in part with thirteen healthy subjects who were exposed for two hours to 0.49 mg/m^3 (0.25 ppm) ozone during the first week, to a mixture of ozone and 0.564 mg/m^3 (0.30 ppm) NO_2 during the second week, and to a

mixture of ozone, NO_2 and 34.5 mg/m^3 (30 ppm) during the third week[18]. Seven "reactive" subjects were also exposed in a similar manner. Both groups showed no consistent responses following exposure to ozone at these levels nor were there any additional responses when subjects were exposed to all three pollutants at these concentrations.

In a later study, 16 subjects in groups of 5 or 6 were exposed to concentrations of 0.94, 1.88 and 3.76 mg/m^3 (0.5, 1 and 2 ppm) NO_2 for 3 hours at 22° C and 45 to 52% RH[19]. None of the subjects developed symptoms nor were there any changes in vital capacity, peak expiratory flow, maximum expiratory flow at 50% vital capacity, closing volume or capacity, total lung capacity or residual volume. One subject showed inconsistent changes in dynamic compliance. Sixteen other subjects were exposed to 1.88 mg/m^3 (1 ppm) NO_2 for 2 hours for 2 consecutive days. In all the measurements made, only the vital capacity showed a small decrease (1.5%) after the second day of exposure. This could have been a chance observation in view of the number of measurements made. Five out of 10 of the subjects, however, had mild nasal discharge or laryngitis and one of these had some substernal pain and coughing. The authors point out that these were very minimal changes and of doubtful significance to health, but that the population was a healthy group and that patients might react differently.

Some biochemical changes in the blood have been associated with exposure to 1.88 mg/m^3 (1 ppm) or 3.76 mg/m^3 (2 ppm) NO_2 for 2.5 to 3 hours[20]. A slight decrease in erythrocyte acetylcholinesterase and a decreased haemoglobin and haematocrit were noted at both concentrations; elevated levels of peroxidized red blood cell lipids were reported after exposure to the higher concentrations and glucose 6-phosphate dehydrogenase was increased only on the second day of exposure to the higher concentration. Some of these changes were apparently an artifact of the study protocol since a sham run resulted in similar but less marked changes. These changes were reversible; after the first day of exposure, blood levels were back to the pre-exposure values before the second exposure period began. The long-range effect of such responses on health needs to be determined.

Folinsbee et al. studied 15 healthy male nonsmokers, 20 to 25 years of age, who were exposed for 2-hour periods in random order to either "clean" filtered air or to filtered air containing 1.166 mg/m^3 (0.62 ppm) NO_2[21]. The concentration of NO_2 was continuously monitored by chemiluminescence and verified at least once during exposure by the Saltzman method. The temperature of the chamber

was 25° C and the relative humidity was 45%. Three groups exercised at a level of 45% of maximum oxygen consumption, for varying periods during exposure. One group exercised during the period from 45 to 60 minutes, another from 90 to 105 minutes and the third from 0 to 15, 30 to 45, 60 to 75 and 90 to 105 minutes of exposure.

Pre- and post-exposure tests included a clinical chest examination, pulmonary function tests and a symptom questionnaire. Cardiovascular function was measured by cardiac output, blood pressure and heart rate. Diffusing capacity was measured by a modified steady-stage technique. Spirometry was done with a wedge or a 13.5 L Benedict-Roth type spirometer. Functional residual capacity was measured by helium dilution. Thoracic gas volume and airway resistance were measured by standard plethysmography.

No consistent changes in pulmonary or cardiovascular function were apparent for each exposure group. No respiratory symptoms were reported and the results of the clinical examinations were negative.

Orehek et al. exposed 20 subjects classified as "slight to mild" asthmatics to 206 ug/m^3 (0.11 ppm) NO_2 for 1 hour and determined the effect of the exposure on carbacol dose-response curves as measured by change in airway resistance[22]. Carbacol is a bronchoconstrictor. Control and exposure runs were done in a random and single blind fashion. Three of the 20 subjects showed an increase in airway resistance as a result of exposure to NO_2 alone. Thirteen demonstrated an increased sensitivity to carbacol after NO_2 exposure. Four subjects were exposed for 1 hour to 376 ug/m^3 (0.2 ppm) NO_2; two of these had not responded to 206 ug/m^3 (0.11 ppm) and did not react to this higher dose; one reacted similarly to 206 and 376 ug/m^3; and one was more reactive during exposure to 376 ug/m^3 NO_2. The subjects had no overt symptoms and were not able to subjectively detect any change, nor could they tell whether they were being exposed to NO_2 or to control air. The authors did not comment on the incidence of symptoms during carbacol exposures.

In general, the techniques used in this study were good. It is questionable, though, why only three measurements of specific airway resistance were made after carbacol exposure, whereas five were made for control data. The reproducibility of the carbacol dose-response curves is extraordinarily good. One wonders whether a special selection process may have been in effect. In Figure 2 of the paper, changes in D100 in the group exposed to NO_2 were plotted against changes spontaneously observed in the control group. D100 represents the calculated dose of carbacol that would produce 100% increase in airway resistance. The presentation of

the data has been biased in this Figure by plotting the data on the controls using the highest values along the x-axis and the lowest values along the y-axis.

Evaluating the results of this study for purposes of standard setting presents several problems. Certainly the results need to be replicated and data are not available to indicate whether or not these measurable changes represent "adverse" health effects.

LONG-TERM EXPOSURE - EPIDEMIOLOGICAL STUDIES

As noted previously, epidemiological studies are difficult to interpret with respect to setting air quality objectives for nitrogen dioxide, since NO_2 is not present in the atmosphere in isolation but is associated with a variety of other air pollutants. It has been difficult to separate out health effects associated with exposure to NO_2 from those caused by the other pollutants. There are no epidemiological studies available that have examined possible short-term effects of NO_2. Health effects, such as eye, nose or throat irritation that have been associated with episodes of "smog" alerts have been related to concentrations of O_3 or to other substances in the air.

Shy et al. studied school children in five areas near Chattanooga, Tennessee, considered to have different levels of NO_2 in ambient air; two of these areas were considered to be "clean"[23,24]. Slightly less than 90% of all second grade school children (795) in schools from each of the study sectors participated.

Ventilatory function was measured as the forced expiratory volume in the first three-quarters of a second ($FEV_{0.75}$). Measurements were made in the morning once a week for the months of November 1968 and March 1969. Eleven teams of trained volunteers administered the tests. Weekly results were averaged over each month and were adjusted to a standard height. Socioeconomic data and the past medical history of each child were obtained.

Air pollution monitoring stations were set up at three sites in the area considered to have high ambient NO_2 concentrations and at two sites in the comparison areas. Sites where the NO_2 concentrations were similar to those at the schools were selected. The air was sampled daily during the period when pulmonary function measurements were made; otherwise, samples were taken every fourth day. Total suspended particulates, suspended nitrates and sulfates, and NO_2 levels were determined in 24-hour samples. Nitrogen dioxide was determined by a Jacobs-Hochheisser bubbler system which was calibrated in the field to develop correction factors. It was later shown that the reported values were probably too low. More recently corrected values for the NO_2 concentrations, therefore, are presented in Table 1[25].

Table 1

Mean Concentrations of Pollutants in the Chattanooga Studies[25]

Pollutant	Concentrations in the High Exposure Area ug/m^3 (ppm)			Concentrations in the Comparison Areas ug/m^3 (ppm)	
	School 1	School 2	School 3		
Nitrogen Dioxide	282 (0.15)	150 (0.0.08)	150 (0.08)	113 (0.06)	56 (0.03)
Sulfur Dioxide	26 (0.01)	26 (0.01)	26 (0.01)	26 (0.01)	26 (0.01)
Suspended Sulfates	13.2	11.4	10.0	9.8	10.0
Suspended Nitrates	7.2	6.3	3.8	2.6	1.6
Total Suspended particulates	96	83	63	72	62

The authors reported that the sex of the child and the month of the test were important factors influencing ventilatory function. There was no significant difference between results of the tests of pulmonary function in the different schools in the high NO_2 area despite considerabale variation in levels of NO_2 within that area. There was a significant difference between the results from the high NO_2 area and the two comparison areas. Some of these observations may be attributed to the sizes of the populations. Namely, when the results for all of the children in the high NO_2 area were compared with the results from the comparison groups, the numbers were sufficient to demonstrate significance. This is a more likely explanation than the stepwise or threshold effect proposed by the authors. The authors point out that the differences in pulmonary function are small and may not have physiological significance. A major unexplained problem was indicated by the observation that the results obtained in November 1968 were higher than those obtained in March 1969 for both boys and girls. It is not clear whether the difference reflects errors in the method of measurement, differences contributed by the observers or faults in the standardization procedure. The method of measuring $FEV_{0.75}$ seemed to be acceptable, although no comment was made on whether measurements were corrected for variations in initiating expiration. Such deficiencies make the interpretation of these results more difficult.

In a companion paper, Shy et al. studied acute respiratory disease frequency in the families of the children examined in the study of ventilatory function[24]. Ninety per cent of the families agreed to participate. A postcard was mailed out every second week to request information about respiratory illnesses. Those responding affirmatively were contacted by telephone for more information concerning the illness. Data concerning the family composition were also obtained. Families who did not respond were contacted by telephone. Respiratory illness rates were calculated for the second graders, the siblings, mothers and fathers. When these rates were adjusted for family size and sibling order, no significant differences were observed. The incidence of illness did not seem to be associated with socioeconomic factors such as the level of education of the head of the household and the market value of the home.

A greater frequency of respiratory illness was found in families in the area with the higher ambient levels of NO_2. A number of separate analyses were conducted to ensure that there had been no bias in the reporting of illness. The effect of the presence of cigarette smokers in the home was examined; the authors concluded that their results from homes with cigarette smokers were not affected.

There was no exposure-response gradient for the respiratory disease incidence in families from the schools in the area with high ambient NO_2 concentrations. The severity of illness did not differ in a consistent pattern across the comparison areas. The children in two of the schools in the area with high NO_2 levels in ambient air were also exposed to elevated concentrations of total suspended particulates, which may have been a confounding factor.

In a further study, the population was divided into three groups; one was composed of the children in the three schools in the high-exposure area, the other two were each of the comparison groups[26]. The selected study population consisted of first and second grade public school children and all Caucasian infants born during 1966, 1967 and 1968. One thousand, nine hundred and six questionnaires were sent home with school children and ninety five per cent of the study group responded. Parents of 1311 infants were contacted by mail; almost 85% of those contacted responded to a questionnaire concerning the frequency of physician treatment of bronchitis (including bronchiolitis), croup or pneumonia during a three-year period beginning in July 1966. Hospitalizations for lower respiratory infections, history of asthma, the length of residence in the area and the number of children in the family were ascertained. Asthmatics were excluded from the analyses. Hospital records were searched to verify all reported admissions and physicians' records were reviewed to validate a 14% sample of the questionnaires. Question sensitivity exceeded 67% and specificity exceeded 70% for each clinical diagnosis.

The authors reported a significantly increased number of episodes of bronchitis in school children who had resided for two or three years in the more polluted areas. No such association was shown for infants. Infants in the area of high ambient concentrations of NO_2 did have higher rates of bronchitis but the pattern across the three areas was not consistent. No significant differences were seen for infants or children for episodes of croup or pneumonia. The authors ruled out possible physician bias due to diagnostic preference. A fundamental problem with this study is that it was only a cross-sectional one conducted at one point in time. More meaningful results might have been available if the study had been extended over two or even three years to see whether the observation could be replicated. It is also not clear why the difference in incidence was observed for bronchitis and not for pneumonia or croup.

Cohen et al. studied two non-smoking adult populations in two communities in California that had slightly different levels of oxidant air pollution[27].

The study population consisted of adults from 45 to 64 years of age from local groups of Seventh Day Adventists. Subjects were all English-speaking Caucasians, none of whom had smoked for the past 20 years. Four hundred and twenty-nine out of 441 qualified persons (97.3%) were studied; 300 were females and 129 were males. One hundred and eighty-nine of the subjects resided in the area with higher pollutant levels and 240 resided in the low-exposure area. A modified British Medical Research Council (MRC) questionnaire on respiratory symptoms was administered by the same trained interviewer in both areas. Spirometry was conducted by the same technician using a 13.5 litre Stead-Wells spirometer. The best performance for two or three trials was recorded. Forced vital capacity $FEV_{1.0}$, $FEV_{1.0}/FVC$, mid-maximal expiratory flow rate (MMEF) and maximal expiratory flow rate (MEFR) were measured. Values were corrected to body temperature, pressure and saturated (BTPS).

Local historical ambient air monitoring data were used to estimate chronic exposure. There were two official sampling sites in the area with higher concentrations of atmospheric pollutants and one in the area considered to have low levels. During the study period, four more sampling sites were added in each area to determine how repesentative the levels measured at the official stations were. Sulphur dioxide and total suspended particulates (TSP) were determined in 24-hour samples. For oxidants, hydrocarbons and NO_2, values were reported as mean daily hourly maximum and mean hourly levels. The respirable fraction (10 um) constituted about 65% of the TSP. In the area with higher pollutant concentrations, there was a greater fluctuation in oxidant levels. Nitrogen dioxide levels averaged 113 ug/m^3 (0.06 ppm) in the high-exposure area and 38 ug/m^3 (0.02 ppm) in the low-exposure area.

There was no difference in the number of positive responses on the questionnaires between the two communities. After adjusting the spirometry results for each sex for age, height and socioeconomic status, there was no difference between the two populations for FVC, $FEV_{1.0}$, $FEV_{1.0}/FVC$ or MMEF. Maximum expiratory flow rate values were significantly greater in the males in San Gabriel, the area with higher pollutant concentrations. This effect is exactly the opposite response to the one that would have been expected. Since the difference was not seen in females nor in the other tests of pulmonary function, particularly MMEF, it may represent a chance occurrence. Also, since the test is rather effort dependent, it may indicate that the males in the more polluted area were trying harder. It is also not clear which site was studied first; thus the order of study might have been a factor. The fundamental conclusion from this study is that at these levels of

exposure and using these experimental methods, no effects on pulmonary function and the incidence of respiratory symptoms were found, probably due to the small difference in pollutant concentrations between sites and the relatively low concentrations of pollutants in both areas.

Jorgensen and Svensson studied men working in an iron ore mine where they were exposed to diesel exhaust[28]. Concentrations of NO_2 ranged from 0.94 to 2.82 mg/m^3 (0.5 to 1.5 ppm). The length of sampling periods was not reported; it is unknown whether these values represented mean levels for 8-hour or 1-hour periods of time. Sampling data on other pollutants were also sketchy but concentrations of mass respirable particulates (MRP) were reported to range from 3 to 9 mg/m^3, 20 to 30% of which were less than 5 um. Concentrations of aldehydes were usually low or not detectable; however, occasional peak values of 10 to 20 ppm were reported.

Information on respiratory symptoms was collected by means of questionnaires and spirometry tests (machine unspecified) were conducted. The investigators controlled for smoking habits and the results for exposed underground workers were compared to those for above ground workers who were considered to have essentially no exposure to diesel exhaust. The men who worked underground, especially the older persons and smokers, had more respiratory symptoms and complained more of "bad air" in the work place. No differences in the results of the spirometry tests were reported for men working below ground compared to those working above ground.

In a series of papers, Speizer and colleagues reported the results of a study of pulmonary function of Boston policemen[29-31]. Two study groups were selected. One was composed of 136 men from the Traffic Division that patrolled the streets and directed traffic in the downtown area. The other group of 152 men patrolled the outskirt area, usually in patrol cars. One hundred and twenty eight (94%) of the downtown traffic officers and 142 (92%) of the officers from the outskirt station participated. Health effects were assessed by means of a standard respiratory questionnaire modified from the British MRC questionnaire, and by tests of pulmonary function. Forced vital capacity and $FEV_{1.0}$ were measured on Stead-Wells recording spirometers (9 L, paper speed 3.2 cm/sec). The average value of the last three of five trials was determined and expressed at BTPS. Peak expiratory flows (PEFR) were measured on calibrated Wright Peak Flow meters. Flow-volume relationships (V/V) were measured on a Krogh spirometer with an appropriate flow meter. Flows at 50% and 25% FVC were obtained from the V/V curve. These values

were converted to vital capacities per second, and were then corrected for differences in lung size.

A special mobile monitoring kit was developed to measure pollutant concentrations at the various patrol areas or in the patrol cars. Sulphur dioxide, NO_2, CO, total hydrocarbons, mass respirable particulates (<10 um, MMD 3.5 um) and lead from the mass respirable particulates were monitored. Sampling was conducted for two days at a variety of sites in each of the four seasons. Most samples were collected for periods of 1 or 2 hours. A summary of the monitoring data is presented in Table 2.

There was no difference in the results of the questionnaires between the two groups of policemen. It was noted that a number of the policemen in the Traffic Division worked indoors at a desk and not in traffic. When the traffic patrol group was separated into categories according to current work status, there did appear to be more symptom prevalence in those men who had been working regularly in traffic for longer periods. This observation had not been corrected for cigarette smoking or for a possible age effect. There was no difference in the results from the tests of pulmonary function between the two study groups. Pulmonary function was affected by cigarette smoking.

It was concluded that no effect of exposure to the concentration of pollutants recorded in this study could be ascertained. The difference in exposure between the two groups was small, if average pollutant levels are considered. However, the maximum values for NO_2 differed by a factor of more than 2. Intuitively, it would seem that exposure to peak levels even for short periods may have important implications for health. If the observations in this study are valid and can be related to effects in general populations, and if the mean concentrations in 1- to 2-hour sampling periods truly represent the overall 8-hour levels, it would appear that 8-hour exposures to levels of NO_2 up to 0.361 mg/m^3 (0.192 ppm) do not have an effect on health as measured in questionnaires of respiratory symptoms and spirometry tests.

Bouhuys et al. studied random samples of the populations in urban and rural Connecticut communities considered to have different concentrations of pollutants in ambient air[32]. All residents 7 years or older in the rural community and in one ward of the urban community were studied. From 91 to 96% of the boys and girls 7 to 14 years of age in both towns, and 56% and 80% of the adults aged 25 to 64 years in the urban and rural community, respectively, participated. Those who

Table 2

Combined Seasonal Summary of Monitoring Data, Boston Policemen Study[29-31]

	SO_2 (ppm)	NO_2 ug/m^3	CO (ppm)	Total Hydrocarbons (ppm)	Lead ug/m^3
Patrol Areas					
Average	(0.035)	130 (0.055)	(10.5)	(6.5)	5.8
Maximum-Average	(0.242)	361 (0.192)	(45.0)	(67.6)	16.2
Patrol Cars					
Average	(0.01)	75.2 (0.04)	(8.3)	(6.6)	-
Maximum-Average	(0.016)	137 (0.073)	(25.0)	(13.8)	-

Sampling periods, 1 to 2 hours

refused to participate were questioned and the authors felt that their study groups adequately represented the population in each community. Analyses were limited to the white population as there were too few blacks available for study. Data for 3056 persons, 1363 males and 1693 females were analyzed. The subjects in each group were categorized according to length of residence in the urban or rural community (lifetime or part-time).

Data on respiratory symptoms were collected by the administration of a modified version of the British MRC questionnaire. The questions were prompted by a computer and were read by trained interviewers. Answers were then placed in the computer memory. There were no significant differences in symptom prevalences among interviewers and the authors felt that interviewer variation could be excluded as a factor influencing results. Pulmonary function was measured by a pneumotachograph whose signal was integrated to obtain volume. Flow-volume relationships were then developed and FVC, $FEV_{1.0}$ and flow at 50% FVC (MEF 50%) were calculated. The MEF 50% data were expressed as residuals from predicted values.

Concentrations of SO_2, TSP, NO_2 and O_3 were monitored by appropriately calibrated devices at 3 to 5 sites in the rural area and 4 sites in the urban area. Measurements were made between January and December 1973 and were reported as 24-hour average values except for O_3 levels which were recorded as a mean of peak one-hour values. The mean values are presented in Table 3. The concentrations of TSP and NO_2 in the urban area were significantly higher than those in the rural area.

There was no significant difference in respiratory symptoms or MEF 50% between the two study groups, when cigarette smoking was taken into account. The authors concluded that exposure to the measured concentrations of air pollutants had no effect on health.

Linn et al. studied male and female white collar insurance office workers in Los Angeles (205 subjects) and San Francisco (439 subjects)[33]. Subjects completed a standard questionnaire on respiratory symptoms. Pulmonary function was assessed by a variety of tests that included forced expiration and spirometry and single-breath nitrogen washout for closing volume. Air monitoring data were obtained from local air quality control agencies and average values are summarized in Table 4.

Table 3

Mean Concentrations of Pollutants in the Connecticut Study[32]

Pollutant	Concentration	
	Rural Community ug/m^3 (ppm)	Urban Community ug/m^3 (ppm)
SO_2	10.9 (0.004)	13.5 (0.005)
TSP	39.5	63.1
NO_2	55.5 (0.03)	87.8 (0.049)
O^3	84.7 (0.043)*	88.5 (0.045)*

Sampling period, 24 hours
* mean of peak 1-hour values

Table 4

Mean Concentrations of Pollutants in the California Study[33]

Pollutant	Concentration			
	Los Angeles ug/m^3 (ppm)		San Francisco ug/m^3 (ppm)	
	Median	Extreme	Median	Extreme
NO_2*	132 (0.07)	1504 (0.8)	66 (0.035)	756 (0.42)
Oxidant* (O_3)	294 (0.15)	1137 (0.58)	59 (0.03)	548 (0.28)
SO_2**	157 (0.06)	314 (0.12)	157 (0.06)	655 (0.25)
TSP+	135	304	47	165

* maximum hourly average
** concentration exceeded on 10% of days
\+ 24 hour-average

Women in Los Angeles had more cough and phlegm than those in San Francisco, but these observations were associated with the periods of smog in Los Angeles. Smoking had a strong effect and appeared to be an important factor. There were no differences in pulmonary function between the two populations.

It was concluded that the sample size may have been too small and that the differences in the concentrations of pollutants between the two communites were insufficient for effects to be demonstrated. The authors also felt that these populations should be followed on a longitudinal basis. Effects were observed only on smoggy days in Los Angeles. The concentrations of pollutants associated with the smoggy days were not reported but they were probably in the range of the extreme values for Los Angeles listed in Table 4.

There have also been studies of indoor air pollution where high levels of NO_2 have been associated with the use of gas as a cooking fuel. Concentrations up to 1.880 mg/m^3 (1 ppm) for short periods of time in the kitchen have been recorded[34,35]; average daily or 5-day values are much lower, in the range of about 0.05 mg/m^3 (0.027 ppm)[36,37]. Some reports have indicated that such exposures may result in adverse health effects in children[35-37]. If these observations can be verified and replicated, effects are probably associated with the peak concentrations rather than the 24-hour or 5-day average. It does not seem appropriate therefore, to review these data at the present time for purposes of recommending air quality objectives.

EVALUATION

The results of the studies of short-term exposure (mainly chamber studies) and the associated pollutant concentrations are summarized in Table 5; similar data for the long-term or epidemiological studies are presented in Table 6.

Results of animal studies have limited application in the development of air quality objectives for human exposure. As noted previously, the data can be used to identify possible mechanisms of action and to substantiate or verify values established in studies involving humans. There are sufficient data available on human health effects of exposure to NO_2 to develop a reasonably adequate exposure-response relationship and to identify, on the basis of this relationship, a level of exposure associated with an acceptable degree of risk. For example, blood carboxyhaemoglobin content is an excellent indicator of exposure to the atmospheric pollutant, carbon monoxide. Based on the results of studies with humans, it has been generally concluded that an acceptable degree of risk is associated with carboxyhaemoglobin levels in the blood up to 2.5%. Normal levels in the blood of nonsmokers are in the range of 0.4 to 0.8%.

It is necessary, then to decide whether any measurable effect is significant. It seems to this reviewer that it is untenable to use any measurable change as a basis for air quality objectives since detection of a change is very much a function of the sensitivity of the measuring technique. The medical significance of the change must be determined. In general, changes that can be considered to be medically significant are those that produce permanent change or are likely to be life threatening. In some instances, judgements are required to decide whether repetitive temporary changes, such as changes in pulmonary function, will lead to permanent change.

In some cases, a slight change in a measurable response may be considered to be acceptable and a level may be chosen that incorporates little or no safety factor, a concept associated with classical toxicology in which seriously adverse effects observed in animal studies are extrapolated for purposes of limiting the exposure of man.

The results of negative studies or those in which no effects of exposure were observed must also be considered, provided that the studies were well designed and executed. Thus the results of a single study that demonstrate some slight change may be counteracted by the results of a number of equally adequate studies that show no effect for exposures to comparable or higher concentrations.

A further criterion in the establishment of air quality objectives that should, perhaps, be challenged is that the most sensitive individuals are to be protected. Again, it is necessary to attempt to specify the degree of protection or background levels may be the only acceptable concentrations. A more sensible approach would seem to be to develop exposure-response relationships and then to select a concentration for which there is a reasonably low risk for the various population groups to be protected.

Another issue which must be addressed is how well monitoring data reflect actual exposure. In general, measurements of atmospheric pollutants are made in outdoor air since air quality standards and objectives have been established for ambient air. However, those populations of concern spend most of their time indoors, where pollutant levels can be significantly different from those outdoors. Usually the levels of NO_2 in indoor air follow the concentrations in ambient air and tend to be slightly lower unless there are indoor sources such as unvented gas appliances. Obviously, significantly greater exposures will also be associated with certain occupations.

Table 5

Effects of Short-Term Exposure to NO_2 (Chamber Studies)

NO_2 Concentration mg/m^3 (ppm)	Duration of Exposure	Temp. °C	Relative Humidity %	Effects	Reference
9.4 (5.0) 4.7 (2.5)	14 hrs. 2 hrs.	N/A	NA	8 healthy; increased resp. resist. also p ACH 8-16 healthy; incr. resp. resist. during 1st 1/2 hr., fell toward control thereafter.	Beil (6)
9.4 (5.0) 4.7 (2.5) also SO_2: (2.5)	10 min.			Incr. pulm. resist. 20-30 min. p exposure. Slight incr. pulm. resist. p exposure	Abe (15)
2.8 (1.5)	1 hr.	22	55	Incr. total airway resistance in patients with chronic nonspecific lung disease. Meclastine (antihistaminic) protected against change. No effects at lower concentrations.	Von Nieding (10-13)
1.17 (0.62)	2 hrs.	25	45	15 healthy subjects exercised varying amounts; No effects detected - pulmonary or cardiovascular function	Folinsbee (21)
0.94 (0.5)	2 hrs.	24	45	13 asthmatics, 7 chronic bronchitis, 10 healthy; 7/13 asthmatics: slight burning eyes (2), headache (1), or chest tightness (4); 15-minute light to moderate exercise. No significant changes in pulm. function.	Kerr (14)
0.56 (0.3)	4 hrs.	31	35	4 healthy males; no further response than to O_3 alone.	Hackney (17)
0.56 (0.3)	2 hrs.	31	35	7 reactive subjects; no consistent effects.	Hackney (18)
0.02 (0.11)	1 hr.	NA	NA	3/20 asthmatics: increased airway resistance 13/20: increased sensitivity to carbacol	Orehek (22)
0.10 (0.05) also O_3: 0.05 (0.025) also SO_2: 0.30 (0.12)	2 hrs.	22	55 (probably)	Healthy subjects; no effect gas exchange or airway resistance. 2% ACH, incr. airway resistance; 1 and 3% ACH, no effect	Von Nieding (11)

p - following
ACH - acetylcholine

Table 6

Effects of Long-Term Exposure to NO_2 (Epidemiological Studies)

NO_2 Concentration 24 hr. Annual Average ug/m^3	(ppm)	Concentration of Other Pollutants ug/m^3	Effects	Reference
940-2820	(0.5-1.5)	Aldehydes: low or undetected, occasionally 10-20 ppm MRP: 3000-9000 (20-30% <5u)	More symptoms at higher levels	Jorgensen (28)
150-282	(0.08-0.15)*	TSP: 82 Suspended sulfates: 13.2 Nitrates: 7.2	Slightly decreased $FEV_{0.75}$ Slightly increased morbidity but $FEV_{0.75}$ values declined over time.	Shy (23,24)
Same as above		Same as above	Slight increase in bronchitis p 2-3 yrs; not so with pneumonia or croup. Only one year of observation.	Pearlman (26)
113	(0.06)	SO_2: 18 CO : 18 Total hydrocarbons: 6.5 ppm	No effect	Speizer (29-31)
38-113	(0.02-0.06)	TSP: 75	No effect	Cohen (27)
56-88	(0.03-0.05)	SO_2: 11 TSP: 63 O_3: 88	No effect	Bouhuys (32)
66-132	(0.035-0.07)	SO_2: 157 TSP: 135 Oxidant: 137	Respiratory symptoms associated with episodes of smog in more polluted site. See Table 4 for extreme levels. Otherwise, no effect.	Linn (33)

p - following

* Levels in the original report have been corrected as indicated in the WHO document (25).

RECOMMENDATIONS FOR AIR QUALITY OBJECTIVES

Based on the philosophy developed in the Evaluation section, the following values are recommended as air quality objectives:

1-Hour - 750 ug/m^3 (0.4 ppm)

There were no effects observed in healthy subjects following exposure to 2800 ug/m^3 (1.5 ppm) for one to two hours. Asthmatics developed some mild symptoms after exposures to 940 ug/m^3 (0.5 ppm)[14]. "Reactive" subjects showed no effects after 2 hours of exposure to 560 ug/m^3 (0.3 ppm)[18]. Thus the concentration of 750 ug/m^3 appears to be a no-effect level with some safety margin, even for asthmatics who are considered to be a more sensitive population. The recommended concentration may be more conservative than necessary, but some weight has been given to Orehek's study on asthmatics[22]. The results of the number of negative studies have also been weighted. Von Nieding's observations after acetylcholine provocation are consistent and probably represent random variation after exposure to low concentrations[11].

24-Hour - 470 ug/m^3 (0.25 ppm)

None of the subjects in any of the chamber studies were exposed for 24-hour periods, so a best estimate must be made on the basis of the available data. No effects were observed after exposure for 4 hours to 560 ug/m^3 (0.3 ppm) NO_2 in addition to ozone[17]. The results of Linn's[33] study can be interpreted to indicate that no effects resulted from exposure to 756 ug/m^3 (0.42 ppm) NO_2 in conjunction with other pollutants. Effects on healthy office workers in Los Angeles were noted only during periods of exposure to concentrations twice this level (Table 4). If the mean concentrations in the 1- to 2-hour samples in Speizer's studies[29-31] were representative of 24-hour values, there were no effects of exposure to daily concentrations of 361 ug/m^3 (0.192 ppm). Minimal risk, even in sensitive populations would, therefore, seem to be associated with the recommended value for 24 hours of 470 ug/m^3.

Annual - 100 ug/m^3 (0.05 ppm)

This value is supported by the results of the studies of Bouhuys[32], Linn[33] and Cohen[27]. The results from the series of studies at Chatanooga are equivocal and reported changes were noted only at concentrations two times above this standard. Even so, the slight changes in pulmonary function were minimal and probably do not have medical significance. Thus, exposure to an annual concentration of 100 ug/m^3 would seem to carry minimal risk and to be an acceptable level, even for sensitive populations.

REFERENCES

1. Committee on Medical and Biological Effects of Environmental Pollutants Nitrogen Oxides. National Academy of Sciences, Washington, D.C., pp 215-272 and 282-286, 1977.

2. Gregory, R.L., Malinoski, V.F. and Sharp, C.R. Cleveland clinic fire: survivorship study 1929-1965. Arch. Environ. Hlth. 18: 508-515, 1969.

3. Ehrlich, R. Effect of nitrogen dioxide on respiratory resistance to respiratory infection. Bacteriol. Rev. 30: 604-614, 1966.

4. Ehrlich, R., Findlay, J.C., Fenters, J.D. and Gardner, D.E. Health effects of short-term inhalation of nitrogen dioxide and ozone mixtures. Environ. Research 14: 223-231, 1977.

5. Voisin, C., Aerts, C., Jakubcatz, E., Houdret, J.L. and Tonnel, A.B. Effect of nitrogen dioxide on alveolar macrophages surviving in the gas phase. Bull. Europ. Physiopath. Resp. 13: 137-144, 1977.

6. Beil, M. and Ulmer, W.T. Effect of NO_2 in workroom concentrations on respiratory mechanics and bronchial susceptibility to acetylcholine in normal persons. Int. Arch. Occup. Environ. Hlth. 38: 31-44, 1976.

7. Ulmer, W.T. and Reif, E. Die obstruktiven erkrankungen der Atemwege klinische bedeutung und Objektiven nach weiss mit der Ganzkörperplethysmographie. Deutsch Med. Wschr. 90: 1803-1809, 1965.

8. Nolte, D., Reif, E. and Ulmer, W.T. Die Ganzkörperplethysmographie. Respiration 25: 14-34, 1968.

9. Dubois, A.B., Botelho, S.Y. and Comroe, J.H., Jr. A new method for measuring airway resistance in man using a body plethysmograph: values in normal subjects and in patients with pulmonary disease. J. Clin. Invest. 35: 327-335, 1956.

10. Von Nieding, G., Krekeler, H. and Fuchs, R. Studies of the acute effects of NO_2 on lung function: influence on diffusion, perfusion and ventilation in the lungs. Int. Arch. Arbeitsmed. 31: 61-72, 1973.

11. Von Nieding, G., Wagner, H.M., Krekeler, H., Lollgen, H., Fries, W. and Beuthan, A. Controlled studies of human exposure to single and combined action of NO_2, O_3 and SO_2. Int. Arch. Occ. Environ. Hlth. 43: 195-210, 1979.

12. Von Nieding, G. and Krekeler, H. Pharmakologische Beeinflussung der akuten NO_2 Wirking auf die Lungen Funktion von Gesuden und Kranken mit einer chronischen Bronchitis. Int. Arch. Arbeitsmed. 29: 55-63, 1971.

13. Von Neiding, G. and Wagner, H.M. Effects of NO_2 on chronic bronchitis. Environ. Hlth. Perspect. 29: 137-142, 1979.

14 Kerr, H.D., Kulle, T.J., McIlhany, M.L. and Swidersky, P. Effects of nitrogen dioxide on pulmonary function in human subjects: an environmental chamber study. Environ. Research 19: 392-404, 1979.

15. Abe, M. Effects of mixed NO_2 - SO_2 gas on human pulmonary function. Bull. Tokyo Med. Dent. Univ. 14: 415-433, 1967.

16. Hackney, J.D. , Linn, W.S., Buckley, R.D., Pedersen, E.E., Karuza, S.K., Law, D.C. and Fischer, D.A. Experimental studies on human health effects of air pollutants. 1. Design considerations. Arch. Environ. Hlth. 30: 373-378, 1975.

17. Hackney, J.D., Linn, W.S., Mohler, J.G., Pedersen, E.E., Breisacher, P. and Russo, A. Experimental studies on human health effects of air pollutants. 2. Four-hour exposure to ozone alone and in combination with other pollutant gases. Arch. Environ. Hlth. 30: 379-384, 1975.

18. Hackney, J.D., Linn, W.S., Law, D.C., Karyza, S.K., Greenberg, H., Buckley, R.D. and Pedersen, E.E. Experimental studies on human health effects of air pollutants. 3. Two-hour exposure to ozone alone and in combination with other pollutant gases. Arch. Environ. Hlth. 30: 385-390, 1975.

19. Hackney, J.D., Thiede, F.C., Linn, W.S., Pedersen, E.E., Spier, C.E., Law, D.C. and Fischer, D.A. Experimental studies on human health effects of air pollutants. 4. Short-term physiological and clinical effects of nitrogen dioxide exposure. Arch. Environ. Hlth. 33: 176-181, 1978.

20. Buckley, R.D., Posin, C., Clark, K., Hackney, J.D., Jones, M.P. and Patterson, J.V. Nitrogen dioxide inhalation and human blood biochemistry. Arch. Environ. Hlth. 33: 318-324, 1979.

21. Folinsbee, L.J., Horvath, S.M., Bedi, J.F. and Delehunt, J.C. Effect of 0.62 ppm NO_2 on cardiopulmonary function in young male nonsmokers. Environ. Research 15: 199-205, 1978.

22. Orehek, J., Massari, J.P., Gayrard, P., Grimaud, C. and Charpin, J. Effect of short-term, low-level nitrogen dioxide exposure on bronchial sensitivity of asthmatic patients. J. Clin. Invest. 57: 301-307, 1976.

23. Shy, C.M., Creason, J.P., Pearlman, M.E., McClain, K.E., Benson, F.B. and Young, M.M. The Chattanooga school children study: effects of community exposure to nitrogen dioxide. 1. Methods description of pollutant exposure and results of ventilatory function testing. J. Air Poll. Control Assoc. 20: 539-545, 1970.

24. Shy, C.M., Creason, J.P., Pearlman, M.E., McClain, K.E., Benson, F.B. and Young, M.M. The Chattanooga school children study: effects of community exposure to nitrogen dioxide. 2. Incidence of acute respiratory illness. J. Air Poll. Control Assoc. 20: 582-588, 1970.

25. World Health Organization. Environmental Health Criteria. 4. Oxides of Nitrogen. Geneva, Switzerland, p 57, 1977.

26. Pearlman, M.E., Finklea, J.F., Creason, J.P., Shy, C.M., Young, M.M. and Horton, R.J.M. Nitrogen dioxide and lower respiratory illness. Pediatrics 47: 391-398, 1971.

27. Cohen, C.A., Hudson, A.R., Clausen, J.L. and Knelson, J.H. Respiratory symptoms, spirometry and oxidant air pollution in nonsmoking adults. Am. Rev. Resp. Dis. 105: 251-261, 1972.

28. Jorgensen, H. and Svenson, A. Studies on pulmonary function and respiratory tract symptoms of workers in an iron ore mine where diesel trucks are used underground. J. Occ. Med. 12: 348-354, 1970.

29. Speizer, F.E. and Ferris, B.C. Exposure to automobile exhaust. 1. Prevalence of respiratory symptoms and disease. Arch. Environ. Hlth. 26: 313-318, 1973.

30. Speizer, F.E. and Ferris, B.G. Exposure to automobile exhaust. 2. Pulmonary function measurements. Arch. Environ. Hlth. 26: 319-324, 1973.

31. Burgess, W., DiBerardinis, L. and Speizer, F.E. Exposure to automobile exhaust. 3. An environmental assessment. Arch. Environ. Hlth. 26: 325-329, 1973.

32. Bouhuys, A., Beck, G.J. and Schoenberg, J.B. Do present levels of air pollution outdoors affect respiratory health? Nature 276: 466-471, 1978.

33. Linn, W.S., Hackney, J.D., Pedersen, E.E., Breisacher, P. Patterson, J.V., Mulry, C.H. and Coyle, J.F. Respiratory function and symptoms in urban office workers in relation to oxidant air pollution exposure. Am. Rev. Resp. Dis. 114: 477-483, 1976.

34. Wade, W.A., Cote, W.A. and Yocom, J.E. A study of indoor air quality. J. Air Control Assoc. 25: 933-939, 1975.

35. Speizer, F.E., Ferris, B.G., Biship, Y.M.M. and Spengler, J.D. Respiratory disease rates and pulmonary function in children associated with NO_2 exposure. Am. Rev. Resp. Dis. 121: 3-10, 1980.

36. Palmes, E.D., Tomczyk, C. and DiMattio, J. Average NO_2 concentrations in dwellings with gas or electric stoves. Atmosph. Environ. 11: 869-872, 1977.

37. Melia, R.J.W., Florey, C. duV., Altman, D.G. and Swan, A.V. Association between gas cooking and respiratory disease in children. Brit. Med. J. 2: 149-152, 1977.

C. 2

DIOXYDE D'AZOTE

Direction de l'hygiène du milieu
Direction générale de la protection de la santé

Publication autorisée par le Ministre
de la Santé nationale et du Bien-être social

83-DHM-86

DES EXEMPLAIRES DE CETTE PUBLICATION PEUVENT ÊTRE OBTENUS DE LA

Direction des affaires publiques
Ministère de la Santé nationale et du Bien-être social
Immeuble Brooke Claxton
Ottawa K1A 0K9

Also available in English under the title "Nitrogen Dioxide"

TABLE DES MATIÈRES

	Page
AVANT-PROPOS	v
SOMMAIRE	vi
INTRODUCTION	1
MODÈLES ANIMAUX - Mécanismes de toxicité	3
EXPOSITION À COURT TERME - Études en salle	5
EXPOSITION À LONG TERME - Études épidémiologiques	17
ÉVALUATION	30
RECOMMANDATIONS POUR LES OBJECTIFS DE QUALITÉ DE L'AIR	35
Pour une heure	35
Pour 24 heures	35
Pour un an	36
RÉFÉRENCES	37

LISTE DES TABLEAUX

Page

1. Concentrations moyennes de polluants dans les études de Chattanooga 19

2. Résumé des données de surveillance saisonnière combinées, étude sur les policiers de Boston 25

3. Concentrations moyennes des polluants dans l'étude du Connecticut 28

4. Concentrations moyennes des polluants dans l'étude de la Californie 28

5. Effets de l'exposition au NO_2 à court terme (études en salle) 31

6. Effets de l'exposition au NO_2 à long terme (études épidémiologiques) 33

AVANT-PROPOS

Le présent document a été préparé par le docteur B.G. Ferris Jr., professeur de santé et de sécurité du milieu à l'école de santé publique de l'Université Harvard, en vertu d'un contrat du ministère de la Santé nationale et du Bien-être social.

Mademoiselle M.E. Meek, de la Direction de l'hygiène du milieu du ministère de la Santé nationale et du Bien-être social, a agi comme autorité scientifique pour ce contrat et a contribué à la préparation du rapport.

Les conclusions et les recommandations présentées reflètent les vues du contractant et ne constituent pas nécessairement un appui de la part du ministère de la Santé nationale et du Bien-être social.

SOMMAIRE

Les données disponibles concernant les effets sur la santé de l'exposition au dioxyde d'azote ont été examinées au début de 1980 dans le but de formuler des recommandations ayant trait aux objectifs de qualité de l'air ambiant pour le dioxyde d'azote (NO_2), prescrits en vertu du paragraphe 4(2) de la Loi sur la lutte contre la pollution atmosphérique.

Les indices démontrant que l'exposition accidentelle à des concentrations élevées de NO_2 (supérieures à 282 mg/m^3, 150 ppm) pendant de très courtes périodes de temps peut causer la mort, ne manquent pas[1]. L'exposition à des concentrations variant de 90 à 282 mg/m^3 (50 à 150 ppm) a entraîné des maladies pulmonaires chroniques comme la bronchiolite oblitérante. Il n'existe pas dans ces cas de données plus précises sur les degrés d'exposition.

Des études réalisées chez des volontaires ont fourni une documentation plus précise sur les effets qu'exerce sur la fonction pulmonaire une exposition à court terme au dioxyde d'azote. Dans certaines des études disponibles, des mélanges de polluants ont été administrés et, dans certaines autres, on a examiné des groupes de population particulièrement sensibles comme les asthmatiques. À partir de l'examen des résultats de ces études, il est recommandé que la concentration maximale acceptable de dioxyde d'azote pour une exposition d'une heure soit de 750 µg/m^3 (0,4 ppm).

Une résistance amoindrie à l'égard des infections respiratoires semble être l'indicateur le plus sensible des dommages causés au sein de la population en général par une exposition à long terme au dioxyde d'azote. En se fondant sur l'extrapolation des résultats obtenus au cours des études réalisées chez les volontaires ainsi que sur les données épidémiologiques disponibles, il est recommandé que la concentration maximale acceptable de dioxyde d'azote, pour une exposition de 24 heures, soit de 470 µg/m^3 (0,25 ppm). Par ailleurs, en se fondant sur les résultats des études épidémiologiques disponibles, il est également recommandé que la concentration annuelle maximale acceptable soit de 100 µg/m^3 (0,05 ppm). De plus, le présent document présente des recommandations ayant trait à la recherche qui permettrait une évaluation plus complète des effets sur la santé de l'exposition au dioxyde d'azote dans l'air ambiant.

INTRODUCTION

Bien que l'oxyde nitrique (NO) réagisse avec l'ozone (O_3) pour produire du NO_2, seul le NO_2 semble être l'oxyde responsable des effets sur la santé. Par conséquent, la présente discussion se limitera au dioxyde d'azote (NO_2). De plus, elle se limitera presque essentiellement aux études épidémiologiques et aux études cliniques en salle. Il sera à l'occasion question d'études animales dans le but d'identifier les mécanismes d'action possibles.

Plusieurs facteurs viennent compliquer l'évaluation des effets du dioxyde d'azote sur la santé humaine. Le dioxyde d'azote se manifeste souvent en présence d'autres polluants et ne constitue qu'un élément de la pollution photochimique de l'air. Par conséquent, l'exposition d'êtres humains à du NO_2 pur dans des salles expérimentales peut entraîner une surestimation ou une sous-estimation de l'effet réel qui est observé dans le cas des mélanges complexes de polluants dans l'air ambiant. Le degré d'exposition dans le cas des études réalisées dans une salle est mieux défini que dans la plupart des études épidémiologiques et, dans certaines études, des mélanges de composés différents ont été utilisés. Quant à savoir si on peut établir un lien entre les résultats de ces études sur les effets à court terme du NO_2 et les effets de l'exposition à des polluants dans l'air ambiant au sein de la population générale, c'est là une question qui nécessite certes des recherches plus poussées.

Une difficulté fondamentale rencontrée dans l'évaluation des résultats d'un nombre limité d'études épidémiologiques vient du fait qu'il est habituellement très difficile de séparer les effets attribuables au dioxyde d'azote, étant donné que ce dernier n'existe pas isolément, mais plutôt comme un élément faisant partie d'un mélange complexe. De plus, il arrive souvent que des mesures précises de l'exposition ne soient pas disponibles. Par exemple, une étude destinée à suivre l'évolution des survivants d'un incendie qui a frappé en 1929 la salle de radiologie d'une clinique de Cleveland n'a démontré aucune différence entre la mortalité observée chez les survivants et celle observée au sein d'un groupe témoin[2]. Cependant, ces données ne peuvent être considérées comme une preuve de l'absence d'effets à long terme sur la santé d'une exposition aiguë au NO_2 pour les raisons suivantes: les degrés d'exposition n'étaient pas connus; le NO_2 a été considéré comme le gaz toxique, alors que d'autres gaz comme le cyanure d'hydrogène étaient présents du fait de la combustion de pellicules de

nitrocellulose; la technique des tables de survie et les données de mortalité utilisées dans cette étude peuvent avoir été trop insensibles pour déceler un effet quelconque; et enfin, aucun test de la fonction pulmonaire n'a été réalisé pour déterminer s'il y avait ou non des effets résiduels.

MODÈLES ANIMAUX - MÉCANISMES DE TOXICITÉ

Les données provenant des études au cours desquelles on expose des animaux à des polluants atmosphériques servent principalement à déterminer les organes cibles et à expliquer les mécanismes d'action possibles. Les résultats de ces études donnent à entendre que le plus grand danger lié à l'exposition au NO_2 est une diminution de la résistance de l'organisme-hôte aux infections bactériennes et virales des voies respiratoires. Ehrlich[3] et d'autres chercheurs ont démontré, à l'aide d'un modèle d'infectivité, qu'une exposition antérieure au NO_2 à des concentrations supérieures à 1,8 mg/m^3 une partie par million (1 ppm) augmente la mortalité chez les animaux qui sont plus tard exposés à des bactéries. Ce phénomène semble attribuable à une action sur l'activité des macrophages. Dans ce modèle, le NO_2 a semblé moins toxique que l'O_3 à des concentrations molaires sensiblement égales[4].

Voisin et coll.[5] ont mis au point une technique pour l'étude in vitro de l'action du NO_2 sur l'activité bactériologique des macrophages. Cette technique a mis en évidence l'effet délétère sur cette activité d'une exposition de 30 minutes à une concentration de 0,188 mg/m^3 (0,1 ppm) ainsi qu'une réduction de l'adénosine-triphosphate cellulaire (ATP). Ces constatations concordent avec les effets observés chez les animaux à des concentrations plus élevées et peuvent très bien expliquer le mécanisme d'action du NO_2 sur les macrophages. Toutefois, on ignore présentement si des réactions semblables ont lieu in vivo ou si les résultats indiquent tout simplement une plus grande vulnérabilité des macrophages dans des conditions in vitro que dans des conditions in vivo.

Les résultats des expériences réalisées chez les animaux n'ont qu'une application limitée dans l'étude des objectifs de qualité de l'air ambiant ayant trait au dioxyde d'azote pour plusieurs raisons. L'application à l'homme, par extrapolation, des résultats obtenus au cours d'expériences réalisées chez des animaux comporte plusieurs incertitudes. Dans le passé, des concentrations élevées de polluants atmosphériques ont été utilisées chez des animaux de laboratoire et des "facteurs de sécurité" ont été introduits dans l'extrapolation d'un niveau dit "sans effet" pour l'homme. Plus récemment, on a utilisé dans les études animales des niveaux de polluants se rapprochant davantage des niveaux que l'on retrouve dans l'air ambiant. Il existe toutefois des différences très nettes liées à l'espèce entre la réponse de l'homme et celle des animaux. On note en particulier

les différences anatomiques entre les voies aériennes respiratoires des espèces testées et celles de l'homme, ce qui peut avoir des conséquences sur l'exposition des alvéoles. Tant que l'on ne parviendra pas à comprendre exactement comment tenir compte de ces différences liées à l'espèce, les résultats dérivés des expériences animales, même corrigés pour compenser le manque de sensibilité, ne donneront qu'une idée très vague des effets chez l'homme. Par ailleurs, des études ont été réalisées sur les effets toxiques du dioxyde d'azote chez l'homme.

EXPOSITION À COURT TERME - Études en salle

Dans une étude réalisée par Beil et Ulmer, 16 personnes saines, probablement au repos, et d'âge variant de 19 à 52 ans, ont été exposées pendant 2 heures à diverses concentrations de NO_2 dans une salle. Les concentrations utilisées étaient les suivantes: 0 (témoin), 1,88 mg/m^3 (1 ppm), 4,7 mg/m^3 (2,5 ppm), 9 mg/m^3 (5 ppm) et 13,5 mg/m^3 (7,5 ppm)(6). La température et l'humidité relatives dans la salle ont été maintenues constantes, mais n'ont pas été précisées. Le rapport oxyde nitrique/dioxyde d'azote a été surveillé au moyen de la technique de chimioluminescence.

L'ordre d'exposition aux diverses concentrations du NO_2 a varié, mais toutes les expositions ont eu lieu le matin. Les sujets ont été exposés par groupes de 8. Des mesures de la fonction pulmonaire des sujets ont été prises avant l'exposition et après 30, 60 et 120 minutes d'exposition. La variation de la résistance des voies aériennes respiratoires en réponse à une stimulation bronchique (inhalation d'acétylcholine) a été mesurée avant l'exposition et à la fin de l'exposition. Par la suite, les sujets n'étaient exposés qu'une fois dissipé l'effet de l'inhalation d'acétylcholine.

Dans une deuxième expérience, 8 hommes sains âgés de 31 à 47 ans, tous fumeurs, ont été exposés à 9,4 mg/m^3 (5 ppm) de NO_2 pendant 14 heures. Des mesures physiologiques ont été réalisées avant l'exposition et après 30 minutes, ainsi qu'à 1, 2, 6, 8 et 14 heures d'exposition, tout de suite après l'exposition et enfin, 10 heures après l'exposition. Parmi les mesures prises figuraient la résistance respiratoire, le volume de gaz intrathoracique, le pouls ainsi que la pression partielle de l'oxygène (PaO_2), la pression partielle du CO_2 ($PaCO_2$) et le pH du sang artériel. On a demandé à chacun des sujets s'il éprouvait des symptômes respiratoires.

La résistance respiratoire moyenne n'a démontré aucune variation à la suite de l'exposition à 1,88 mg/m^3 (1 ppm) de NO_2. À des concentrations plus élevées, la résistance a augmenté au cours des 30 premières minutes, puis a eu tendance à revenir à la valeur de base. À une concentration de 4,7 mg/m^3 (2,5 ppm), elle n'était pas statistiquement différente de celle du groupe témoin, ce qui n'était pas le cas à des niveaux d'exposition plus élevés.

Les variations dans la résistance à la suite de l'exposition ont été réparties en 3 catégories: égal ou inférieur à 0,7, de 0,8 à 1,9 et égal ou supérieur à 2,0 cm H_2O/L/sec. Les changements enregistrés à 1,88 mg/m^3 se situaient dans l'étendue observée durant l'exposition témoin. Même à des niveaux d'exposition plus élevés, légèrement plus du tiers des sujets ont maintenu des valeurs se situant dans l'étendue témoin. Les autres ont toutefois démontré des augmentations plus fortes de la résistance.

En moyenne, la réponse au test d'inhalation d'acétylcholine n'a démontré d'augmentation qu'après l'exposition à une concentration de 14,1 mg/m^3 (7,5 ppm) de NO_2. Toutefois, les sujets ayant répondu le plus à l'acétylcholine ont présenté une réponse encore plus grande lorsqu'ils ont été exposés au NO_2.

Le volume de gaz intrathoracique n'a présenté aucun changement durant les expositions; les pressions partielles de l'oxygène (PaO_2) et du dioxyde de carbone ($PaCO_2$) dans le sang artériel n'ont présenté aucune variation statistiquement significative. À partir des variations de la $PaCO_2$, il a semblé y avoir une certaine tendance vers un accroissement de la ventilation alvéolaire au fur et à mesure qu'augmentait la concentration du NO_2. Tous les sujets ont nié la présence de symptômes subjectifs telles la toux, la production du flegme et la dyspnée. L'un d'eux a cependant signalé une légère irritation de la gorge.

Au cours de l'expérience consistant à exposer le sujet à une concentration de NO_2 de 9,4 mg/m^3 (5 ppm) pendant 14 heures, la variation de la résistance au cours des 2 premières heures a été semblable à celle observée au cours des expériences antérieures - augmentation durant les 30 premières minutes, puis diminution légère. Toutefois, la valeur après deux heures d'exposition a été significativement plus élevée que la valeur avant l'exposition. La poursuite de l'exposition a entraîné une nouvelle augmentation de la résistance supérieure à celle observée à 30 minutes. La variation de résistance après 14 heures d'exposition était supérieure à celle observée dans les expériences antérieures après 2 heures. Après 10 heures de récupération, la résistance était revenue à son niveau avant l'exposition. Par la suite, l'exposition a été répétée et l'on a obtenu des réponses semblables.

La réponse à l'inhalation d'acétylcholine a été significativement plus grande après 14 heures d'exposition; 10 heures après l'exposition, la réponse était encore quelque peu supérieure aux valeurs avant exposition, mais la variation moyenne n'était pas statistiquement significative.

Le volume de gaz intrathoracique a présenté une augmentation légère, mais significative par rapport à la ligne de base après 6, 8 et 14 heures d'exposition. Dix heures après la fin de l'exposition, il y a eu retour à la valeur de base. Il n'y a eu aucune variation des gaz du sang après 6 heures d'exposition. Deux sujets ont signalé une toux irritante et trois ont éprouvé une légère sensation de dyspnée.

Il semblerait y avoir une certaine augmentation de la résistance respiratoire et une progression des symptômes après une exposition de 2 heures à des concentrations de NO_2 supérieures à 4,7 mg/m^3 (2,5 ppm). On a observé très peu de variation au cours de l'exposition à 1,88 mg/m^3 (1,0 ppm). La méthode utilisée dans la présente étude pour mesurer la résistance[7,8] n'est pas tout à fait identique à celle de Dubois et coll.[9] et peut être sujette à erreur à cause de l'activité du larynx.

Von Neiding et coll. ont étudié l'effet du NO_2 chez 55 hommes sains âgés de 18 à 65 ans ainsi que chez 84 hommes malades, âgés de 30 à 72 ans, souffrant d'une maladie pulmonaire chronique non spécifique (bronchite chronique)[10]. On suppose que l'exposition a eu lieu dans une salle, les sujets étant au repos et la respiration se faisant par voie nasale. Certaines des expositions les plus courtes peuvent avoir été réalisées par l'intermédiaire d'un dispositif buccal. La durée de l'exposition a varié de 15 à 60 minutes et la concentration du NO_2, de 1,88 à 9,4 mg/m^3 (1 à 5 ppm). La capacité de diffusion après une seule respiration a été mesurée chez 16 sujets sains avant et après l'inhalation de 9,4 mg/m^3 (5 ppm) de NO_2 pendant 15 minutes. Les échanges gazeux ont été mesurés chez 14 malades avant, pendant (à intervalles de 15 minutes) et après l'inhalation de 5 ppm de NO_2 pendant 60 minutes. On a mesuré la PaO_2, la $PaCO_2$ et le PH du sang ayant subi l'hématose et obtenu au niveau d'un lobe d'oreille hyperémié ainsi que les pressions partielles du O_2 et du CO_2 dans les gaz expirés par ces malades. La résistance totale des voies aériennes respiratoires à l'écoulement

des gaz a été mesurée chez 39 sujets sains et 70 malades à l'aide de la méthode d'Ulmer[7, 8] avant et après l'inhalation de 1,88 à 9,4 mg/m^3 (1 à 5 ppm) de NO_2 pendant 30 respirations normalisées ou environ 5 minutes.

Une diminution de la capacité de diffusion a été observée chez les sujets sains exposés pendant 15 minutes à une concentration de 9,4 mg/m^3 (5 ppm) de NO_2. Chez les malades, il y a eu une diminution de la PaO_2 avec augmentation consécutive de la différence alvéolo-artérielle en oxygène au cours des 15 premières minutes d'exposition à 9,4 mg/m^3 (5 ppm) de NO_2. Cette situation est demeurée inchangée durant les 45 minutes qui ont suivi. Il y a eu retour aux valeurs avant exposition en l'espace de 15 minutes après la fin de l'exposition. Aucune modification n'a été observée dans la $PaCO_2$ ou dans le pH. La résistance des voies aériennes respiratoires à l'écoulement des gaz a augmenté à partir du moment où les sujets ont été exposés à des concentrations de NO_2 supérieures à 2,82 mg/m^3 (1,5 ppm). Aucun effet n'a été observé à des concentrations de NO_2 inférieures à 2,82 mg/m^3 (1,5 ppm) tant chez les sujets sains que chez les sujets malades.

Dans une autre série d'expériences, Von Nieding et coll. ont exposé 11 sujets sains de sexe masculin, âgés de 23 à 28 ans, à de l'air "propre" et à du NO_2, du O_3 et du SO_2 séparément ou en mélange de deux des gaz ou des trois, à deux concentrations[11]. Dans une étude, le mélange comprenait 9,4 mg/m^3 (5 ppm) de NO_2, 13,1 mg/m^3 (5 ppm) de SO_2 et 0,2 mg/m^3 (0,1 ppm) de O_3; dans l'autre, le mélange était constitué de 0,1 mg/m^3 (0,05 ppm) de NO^2, de 0,3 mg/m^3 (0,12 ppm) de SO_2 et de 0,05 mg/m^3 (0,026 ppm) de O_3. Toutes les expositions ont eu lieu au même moment de la journée et se sont déroulées comme suit: une heure d'exposition préalable à de l'air "propre", deux heures d'exposition à un gaz seul ou à un des mélanges tel qu'indiqué ci-dessus. La seconde phase comportait 4 périodes d'effort léger (70 watts) d'une durée de 15 minutes chacune permettant de doubler à peu près la ventilation par rapport à l'état de repos. Neuf des sujets ont également été exposés à une stimulation bronchique par l'inhalation d'acétylcholine en aérosol (solutions de 1%, 2% et 3%) selon une méthode normalisée, après exposition à l'air "propre" et après exposition à chacun des mélanges gazeux.

Il y avait surveillance continue des gaz présents dans la pièce. L'ozone a été mesuré par chimioluminescence en utilisant, pour la calibration, la méthode de l'iodure de potassium tamponné; le NO_2 a été surveillé au moyen de l'analyseur colorimétrique "Picos" (Hartmann et Braun), dont la calibration et la vérification ont été réalisées selon la méthode colorimétrique de Saltzman; les concentrations de SO_2 ont été déterminées au moyen de "l'analyseur de soufre total" (Bendix). Les concentrations de SO_2 ont également été vérifiées par la méthode de West-Gaeke. Les concentrations de fond pour les trois gaz polluants ont été les suivantes: 18,8 $\mu g/m^3$ (10 ppb) pour le NO_2, 52,4 $\mu g/m^3$ (20 ppb) pour le SO_2 et non détectable pour le O_3. Bien que l'endroit précis où ces mesures ont été prises n'ait pas été indiqué, ces valeurs représentent probablement des concentrations ambiantes dans la pièce. On a signalé que la concentration de fond des particules totales en suspension (PTS) était de 0,15 mg/m^3, valeur démesurément élevée qui découle probablement d'une erreur de transcription. Si par contre cette valeur était exacte, la concentration de PTS pourrait être un facteur ayant joué un rôle dans les effets signalés.

À la plus forte concentration de polluants, des diminutions significatives de la PaO_2 ont été observées après 2 heures d'exposition au NO_2 seul, et aux mélanges suivants: NO_2 - SO_2, NO_2 - O_3 et NO_2 - SO_2 - O_3. Une heure après l'exposition, la PaO_2 était pratiquement revenue à la même valeur qu'avant l'exposition. Par ailleurs, la résistance des voies aériennes respiratoires à l'écoulement des gaz s'est accrue significativement après exposition au NO_2 seul et aux mélanges suivants: NO_2 - SO_2, NO_2 - O_3 et NO_2 - SO_2 - O_3. Cette augmentation statistiquement significative s'est maintenue pendant une heure après l'exposition. Aucune variation de la PaO_2 ou de la résistance des voies aériennes respiratoires n'a été décelée à la suite de l'exposition aux trois gaz aux concentrations faibles.

La stimulation à l'acétylcholine réalisée deux heures après l'exposition à l'air témoin ("propre") et au mélange des trois gaz, aux deux concentrations utilisées, a provoqué une réponse qui augmentait progressivement en fonction de la dose d'acétylcholine. Après l'exposition aux concentrations plus faibles, il y a eu une augmentation significative de la réponse à la solution d'acétylcholine 2%,

mais non aux solutions de 1% ou 3%, si l'on compare avec la réponse obtenue après l'exposition à de l'air "propre". Après l'exposition aux concentrations plus élevées de polluants, toutes les réponses à l'inhalation d'acétylcholine ont été significativement plus grandes. La réponse incohérente obtenue pour des doses variables d'acétylcholine après l'exposition à des concentrations plus faibles est ennuyeuse; il faudrait reproduire ces observations et ce, avec d'autres concentrations se situant entre les deux valeurs utilisées dans l'étude. Les tests avec l'acétylcholine devraient également être répétés après exposition à chacun des gaz seuls.

Les concentrations plus élevées de NO_2 administrées seules ou en association avec les autres gaz sont certainement liées à la diminution de la PaO_2 et à l'augmentation de la résistance des voies aériennes respiratoires. Selon une autre étude réalisée par Von Nieding et coll., il a semblé que ces variations peuvent avoir été sujettes à la médiation de l'histamine libérée à la suite de l'exposition au NO_2, puisque les effets pouvaient être enrayés par des médicaments antihistaminiques[12]. Il ne semble pas que l'exposition au mélange de concentrations plus faibles, inférieures à 2,82 mg/m^3 (1,5 ppm) de NO_2, ait eu un effet significatif chez ces sujets.

Les résultats de ces études et d'autres données portant sur un plus grand nombre de malades, ont été résumés par Von Nieding et Wagner[13]. Ce rapport récapitulatif fait de nouveau état d'une diminution de la PaO_2 au cours de l'exposition à des concentrations de NO_2 supérieures à 3,76 mg/m^3 (2 ppm) et d'une augmentation de la résistance des voies aériennes respiratoires au-dessus de 2,82 mg/m^3 (1,5 ppm).

Kerr et coll.[14] ont exposé 20 asthmatiques, 7 malades souffrant de bronchite chronique et 10 adultes sains à une concentration de 940 ug/m^3 (0,5 ppm) de NO_2 qui a été déterminée à l'aide de deux analyseurs de NO_2, dont l'un faisait appel à la méthode colorimétrique et l'autre, à la méthode coulométrique. Les deux appareils ont été normalisés par rapport aux spécifications du National Bureau of Standards. Les concentrations de NO_2 ont varié de 884 à 978 ug/m^3 (0,47 à 0,52 ppm). L'exposition qui avait une durée de 2 heures se déroulait à une température de 24°C et à une humidité relative de 45%. Au cours de la première heure d'exposition, les sujets étaient soumis à un effort modéré d'une

durée de 15 minutes; on utilisait à cette fin une bicyclette ergométrique. Etant donné que les sujets étaient capables de détecter l'odeur caractéristique du NO_2, il a été décidé d'obtenir les données témoins en premier, puis, un jour subséquent, les données d'exposition. Les deux séries de données ont été obtenues au même moment de la journée et chaque sujet a été son propre témoin. Un questionnaire concernant les symptômes a été présenté à chacun des sujets après l'exposition.

Les données de base des épreuves de la fonction pulmonaire ont été obtenues avant et après chaque période d'exposition. On a eu recours à la spirométrie pour mesurer la capacité vitale (CV) et le volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) ainsi qu'à la pléthysmographie pour mesurer la conductance des voies respiratoires. La résistance et la compliance pulmonaires ont été mesurées au moyen d'un ballonnet oesophagien. La compliance a été mesurée de façon quasi-statique et dynamique à 16, 32 et 48 respirations par minute.

Au cours de l'exposition, un sujet atteint de bronchite chronique et un sujet normal ont présenté un léger écoulement du nez. Sept des sujets asthmatiques ont présenté des symptômes légers: irritation des yeux (2), céphalée (1) et oppression thoracique (4) au moment de l'effort. Aucune différence significative ni cohérente n'a été observée dans les différents paramètres lorsque les groupes ont été analysés séparément. Si les données provenant des asthmatiques et des bronchitiques étaient réunies, alors on pourrait observer une augmentation significative de la capacité pulmonaire totale (CPT), de la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF), du volume résiduel (VR) et de la compliance statique par rapport aux valeurs témoins. Les auteurs ont interprété ces résultats comme n'étant pas vraiment significatifs et en ont conclu que les variations observées pouvaient être le fait du hasard. En effet, les constatations sont d'une importance mineure et ne reflètent probablement pas d'effets importants sur la santé.

Abe[15] a exposé 5 sujets sains âgés de 21 à 40 ans à environ 9,4 mg/m^3 (5 ppm) de NO_2, à 13,1 mg/m^3 (5 ppm) de SO_2 et à un mélange des deux gaz comprenant 4,7 mg/m^3 de NO_2 et 6,55 mg/m^3 de SO_2 (2,5 ppm dans les deux cas). Les sujets ont été exposés à l'air de la pièce, puis au gaz pendant 10 minutes grâce à un dispositif buccal, tandis qu'ils portaient une pince à nez. Après

l'exposition, on leur a encore fait respirer de l'air de la pièce pendant 30 minutes. Les concentrations de NO_2 ont été vérifiées au moyen de la méthode de Saltzman et des tubes détecteurs de Kitigawa, et la concentration du SO_2 a été déterminée au moyen de la para-rosaniline et des tubes détecteurs de Kitigawa. Les mécanismes pulmonaires ont été mesurés au moyen d'un ballonnet oesophagien pour représenter les variations de la pression pleurale. Les variations de débit et de volume ont été mesurées à l'aide d'un pneumotachographe et d'un intégrateur. À partir de ces tracés, on a déterminé la compliance pulmonaire et la résistance respiratoire. Ces mesures ont été prises avant l'exposition, immédiatement après et, par la suite, à intervalles de 10 minutes. La CV, le VEMS et le débit expiratoire maximal médian (DEMM) ont également été mesurés à l'aide d'un spiromètre enregistreur Benedict-Roth de 13,5 litres et le débit expiratoire de pointe, à l'aide d'un débitmètre de pointe Wright. Trois essais ont été réalisés avec chacun des appareils et la valeur la plus grande a été retenue. Ces mesures ont été effectuées avant l'exposition et 30 minutes après l'exposition. Les volumes ont été exprimés en fonction d'une température de 37°C, avec saturation de vapeur d'eau à cette température et à la pression ambiante.

L'exposition à 9,4 mg/m^3 (5 ppm) de NO_2 n'a entraîné que peu de variation durant les 10 minutes d'exposition, mais la compliance du poumon (C_L) a diminué progressivement entre la 20^e et la 30^e minute après l'exposition. La résistance du poumon (R_L) à l'inspiration et à l'expiration a augmenté progressivement au cours des trois mesures faites à 10 minutes d'intervalle après l'exposition. L'exposition à 13,1 mg/m^3 (5 ppm) de SO_2 a entraîné une augmentation de la (R_L) à l'inspiration et à l'expiration dès la première mesure faite immédiatement après l'exposition. Elle était revenue à sa valeur préexposition durant l'intervalle de 10 minutes suivant la fin de l'exposition.

Le mélange des deux gaz a donné lieu à des réponses semblables à celles observées pour chacun des gaz pris séparément, mais les réponses ont été moins marquées étant donné que les concentrations de NO_2 et de SO_2 dans le mélange étaient moindres. Il est apparu que chaque gaz agissait individuellement. L'exposition au SO_2 a produit une réponse rapide avec peu d'effets résiduels, tandis que le NO_2 a engendré une réponse tardive qui avait tendance à persister.

Hackney et ses collègues ont réalisé plusieurs études sur l'exposition, dans une salle expérimentale, au NO_2 seul et en mélange[16-20]. Ces études se sont intéressées principalement aux effets de l'ozone à des concentrations simulant les conditions de "smog" à Los Angeles. L'élément fondamental de la conception de l'étude comprend une pièce dont la température et l'humidité sont contrôlées (habituellement une température de 31°C et une HR de 35%; il était cependant possible de faire varier ces facteurs)[16]. La concentration de O_3 et NO_2 dans la pièce a été surveillée par chimioluminescence. L'étalonnage des appareils d'analyse était effectué régulièrement. D'autres polluants comme le CO et les particules totales en suspension ont été surveillés par des méthodes traditionnelles.

Au cours des trois premiers jours d'étude, les sujets ont été exposés pendant 2 à 4 heures à de l'air "propre" filtré et, au cours des deux derniers jours, à du NO_2 et à d'autres gaz pour les mêmes périodes de temps. Un effort léger d'une durée de 15 minutes, suffisant pour doubler la ventilation ou le rythme respiratoire, a été imposé toutes les demi-heures. Les effets ont été vérifiés au moyen d'une batterie de tests de la fonction pulmonaire dont la spirométrie, la résistance totale des voies aériennes respiratoires par oscillations forcées, les courbes débit-volume, la résistance des voies aériennes respiratoires et le volume des gaz thoraciques par les méthodes standard de pléthysmographie, le volume de fermeture par rinçage d'azote, la compliance statique et dynamique, la capacité de diffusion au cours d'une seule respiration, la consommation d'oxygène au repos et à l'effort. Une évaluation clinique des effets a été mise au point en se fondant sur une échelle arbitraire pour les divers symptômes respiratoires.

Dans une des études, quatre hommes sains ont été examinés cinq jours par semaine pendant trois semaines[17]. Ils ont été exposés à de l'air purifié pendant quatre heures au cours des trois premiers jours, et aux gaz à l'essai au cours des deux derniers jours. La première semaine, les sujets ont été exposés à 0,980 mg/m^3 (0,5 ppm) d'ozone; la deuxième semaine, à un mélange comprenant 0,980 mg/m^3 (0,5 ppm) d'ozone et à 0,564 mg/m^3 (0,3 ppm) de NO_2; et la troisième semaine, à 34,5 mg/m^3 (30 ppm) de CO en plus des deux autres gaz. Peu d'effets ont été observés. Les changements étaient peu importants et ont semblé survenir d'une manière aléatoire.

Cette étude a été répétée en partie avec treize sujets sains qui ont été exposés pendant deux heures à 0,49 mg/m^3 (0,25 ppm) d'ozone au cours de la première semaine, à de l'ozone plus 0,564 mg/m^3 (0,30 ppm) de NO_2 durant la deuxième semaine et à de l'ozone, du NO_2 et 34,5 mg/m^3 (30 ppm) de CO au cours de la troisième semaine[18]. Sept sujets "réactifs" ont également été exposés d'une manière semblable. Aucun des deux groupes n'a présenté de réponse cohérente à l'égard de l'ozone à ces concentrations; en outre, aucune réponse additionnelle n'a été observée lorsque les sujets ont été exposés aux trois polluants à ces concentrations.

Dans une étude ultérieure, 16 sujets répartis en groupes de 5 ou 6 ont été exposés à des concentrations de 0,94, 1,88 et 3,76 mg/m^3 (0,5, 1 et 2 ppm) de NO_2 pendant trois heures à une température de 22°C et à une HR de 45 à 52%[19]. Aucun des sujets n'a manifesté de symptômes et aucune variation n'a été observée dans les valeurs suivantes: capacité vitale, débit expiratoire de pointe, débit expiratoire maximal pour une capacité vitale de 50%, volume ou capacité de fermeture, capacité pulmonaire totale et volume résiduel. Chez un sujet, la compliance dynamique a varié de façon incohérente. Seize autres sujets ont été exposés à 1,88 mg/m^3 (1 ppm) de NO_2 pendant deux heures, deux jours consécutifs. De toutes les mesures réalisées, seule la capacité vitale a présenté une légère diminution (1,5%) après le deuxième jour d'exposition. À cause du nombre de mesures effectuées, il pourrait s'agir d'une observation aléatoire. Toutefois, 5 sujets sur 10 ont souffert d'un écoulement nasal léger ou de laryngite et l'un d'entre eux a éprouvé des douleurs substernales et de la toux. Les auteurs ont indiqué qu'il s'agissait là de modifications négligeables d'une signification douteuse pour la santé, mais que, par contre, la population à l'étude étant composée de sujets sains, il était possible que les sujets malades réagissent autrement.

L'exposition à 1,88 mg/m^3 (1 ppm) ou à 3,76 mg/m^3 (2 ppm) de NO_2 pendant 2,5 à 3 heures a été liée à certains changements biochimiques dans le sang[20]. Une légère diminution de l'acétylcholinestérase érythrocytaire et une diminution de l'hémoglobine et de l'hématocrite ont été observées à ces deux concentrations; des taux élevés de lipides érythrocytaires peroxydés ont été signalés après une exposition aux concentrations plus élevées; la glucose-6-phosphate-déshydrogénase n'a augmenté qu'au cours du deuxième jour d'exposition à la concentration plus élevée. Certains de ces changements constituent apparemment un artefact du protocole

d'étude étant donné qu'une épreuve simulée a entraîné des changements semblables, quoique moins prononcés. Ces changements étaient réversibles; au cours du premier jour d'exposition, les taux sanguins étaient revenus à leurs valeurs initiales (c'est-à-dire avant l'exposition) avant que ne débute la seconde période d'exposition. L'effet à long terme de ces réponses sur la santé devra être déterminé.

Folinsbee et coll. ont étudié 15 hommes sains, non fumeurs, âgés de 20 à 25 ans qui ont été exposés pendant des périodes dc deux heures soit à de l'air "propre" filtré soit à de l'air filtré contenant 1,166 mg/m^3 (0,62 ppm) de NO_2, l'ordre de l'exposition ayant été laissé au hasard[21]. La concentration de NO_2 a été vérifiée de façon continue par chimioluminescence et déterminée au moins une fois durant l'exposition à l'aide de la méthode de Saltzman. La température de la pièce était de 25°C et l'humidité relative de 45%. Trois groupes ont été soumis à un effort de même niveau - 45% de la consommation maximale d'oxygène, pour des périodes variables durant l'exposition. Un groupe a été soumis à un effort de la 45^e à la 60^e minute d'exposition, un deuxième de la 90^e à la 105^e minute et un troisième a été soumis à quatre périodes d'effort (0 à 15, 30 à 45, 60 à 75 et 90 à 105 minutes).

Les tests réalisés avant et après l'exposition comprenaient un examen clinique du thorax, des tests de la fonction pulmonaire et un questionnaire relatif aux symptômes. La fonction cardio-vasculaire a été évaluée par le biais des paramètres suivants: débit cardiaque, tension artérielle et rythme cardiaque. La capacité de diffusion a été mesurée au moyen d'une technique modifiée en état stable. La spirométrie a été réalisée à l'aide d'un spiromètre "wedge" ou d'un spiromètre Benedict-Roth de 13,5 litres. La capacité résiduelle fonctionnelle a été mesurée par dilution de l'hélium. Le volume des gaz thoraciques et la résistance des voies aériennes respiratoires ont été mesurés par pléthysmographie ordinaire.

Aucun des groupes n'a présenté de variations cohérentes concernant la fonction pulmonaire ou cardio-vasculaire. Aucun symptôme respiratoire n'a été signalé et les résultats des examens cliniques se sont révélés négatifs.

Orehek et coll.[22] ont exposé 20 asthmatiques légers à 206 µg/m^3 (0,11 ppm) de NO_2 pendant une heure et ont déterminé l'effet de l'exposition sur les courbes dose-réaction du carbachol d'après les changements dans la résistance des voies aériennes respiratoires. Le carbachol est un bronchoconstricteur. Les

épreuves témoins et les épreuves avec exposition ont été réalisées de façon aléatoire et sous forme d'études à simple insu. Trois sujets sur 20 ont présenté une augmentation de la résistance des voies aériennes respiratoires à la suite de l'exposition au NO_2 seul. Treize ont démontré une sensibilité accrue au carbachol après l'exposition au NO_2. Quatre sujets ont été exposés à 376 $\mu g/m^3$ (0,2 ppm) de NO_2; deux d'entre eux qui n'avaient pas répondu à la dose de 206 $\mu g/m^3$ (0,11 ppm) n'ont pas réagi non plus à cette dose plus élevée; l'un a réagi de la même manière aux deux concentrations de 206 et 376 $\mu g/m^3$; et l'autre a réagi davantage à la concentration de 376 $\mu g/m^3$ de NO_2. Les sujets n'ont pas présenté de symptômes évidents; ils n'ont pas été capables de déceler subjectivement quelque modification que ce soit, ni de dire s'ils étaient exposés au NO_2 ou à l'air "témoin". Les auteurs n'ont pas discuté l'incidence des symptômes durant l'exposition au carbachol.

En général, les techniques utilisées dans cette étude étaient bonnes. On peut toutefois se demander pourquoi seulement trois mesures de la résistance spécifique des voies aériennes respiratoires ont été réalisées après l'exposition au carbachol, tandis qu'il y en a eu 5 pour les données de contrôle. La reproductibilité des courbes dose-réaction du carbachol est extraordinairement bonne. On peut se demander si un processus de sélection particulier était en vigueur. Dans la Figure 2 de l'article, on trouve un graphique des variations de la D100 chez le groupe exposé au NO_2 en fonction des variations observées spontanément chez le groupe témoin. La D100 représente la dose de carbachol calculée qui produirait une augmentation de 100% de la résistance des voies aériennes respiratoires. La présentation des données a été faussée dans cette figure du fait qu'on a tracé la courbe des données relatives aux témoins en indiquant les valeurs les plus élevées en abscisse et les valeurs les plus faibles en ordonnée.

L'évaluation des résultats de cette étude dans le but d'établir des normes présente plusieurs difficultés. Il est certain que ces résultats devront être reproduits. De plus, il n'existe aucune donnée indiquant si oui ou non ces variations mesurables représentent des effets "nuisibles" pour la santé.

EXPOSITION À LONG TERME - ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

Comme on l'a signalé précédemment, l'interprétation des études épidémiologiques en vue de l'établissement d'objectifs de qualité de l'air pour le dioxyde d'azote est difficile étant donné que le NO_2 n'est pas présent isolément dans l'atmosphère, mais plutôt en association avec une variété d'autres polluants atmosphériques. Il a été difficile de distinguer les effets sanitaires liés à l'exposition au NO_2 de ceux attribuables aux autres agents polluants. Aucune étude épidémiologique n'a examiné les effets possibles à court terme. Certains effets sur la santé, comme l'irritation des yeux, du nez ou de la gorge, observés au cours des épisodes de "smog", ont été liés à la concentration de l'O_3 ou à la présence d'autres substances dans l'air.

Shy et coll. ont réalisé une étude auprès des écoliers de cinq secteurs différents situés dans la région de Chattanooga, au Tennessee, présentant des concentrations différentes de NO_2 dans l'air ambiant; deux de ces secteurs étaient considérés comme "propres" (23, 24). Un peu moins de 90% de tous les élèves de 2e année (795) inscrits dans les écoles de chacun des secteurs à l'étude y ont participé.

La fonction de ventilation a été mesurée par l'intermédiaire du volume expiratoire maximal durant 0,75 seconde ($VEM_{0,75}$). Des mesures ont été obtenues une fois par semaine, le matin, au cours des mois de novembre 1968 et mars 1969. Onze équipes de volontaires formés ont vu au déroulement des tests. Les résultats hebdomadaires ont servi à établir une moyenne mensuelle et ont été ajustés à une hauteur normalisée. Des données socio-économiques ainsi que les antécédents médicaux de chaque enfant ont été obtenus.

Des postes de surveillance de la pollution de l'air ont été installés à trois endroits différents dans le secteur considéré comme ayant des concentrations de NO_2 ambiant élevées et à deux endroits dans les autres secteurs servant à la comparaison. On a choisi des endroits présentant des concentrations semblables à celles observées dans les écoles. Durant la période de tests de la fonction respiratoire, l'air était échantillonné quotidiennement; en dehors de cette période, l'échantillonnage se faisait aux 4 jours. Les quantités de particules totales en suspension, de nitrates et de sulfates en suspension et de NO_2 ont été déterminées à partir d'échantillons de 24 heures. Le NO_2 a été dosé au moyen d'un barbotteur

selon le système Jacob-Hochheisser. Le système a été étalonné sur le terrain dans le but de mettre au point des facteurs de correction. Il a été démontré plus tard que les valeurs signalées étaient probablement trop faibles. C'est pourquoi on trouvera au Tableau 1 des valeurs corrigées plus récemment pour les concentrations de NO_2[25].

Les auteurs ont signalé que le sexe de l'enfant et le mois où les tests ont été exécutés constituaient des facteurs importants ayant un effet sur la fonction de ventilation. Il n'y avait pas de différence significative entre les résultats des tests de la fonction pulmonaire obtenus dans les différentes écoles situées dans le secteur présentant une concentration élevée de NO_2 et ce, malgré les variations considérables de la concentration de NO_2 dans ce secteur. Il y avait cependant une différence significative entre les résultats provenant du secteur à concentration élevée en NO_2 et les deux secteurs servant de comparaison. Certaines de ces observations peuvent être attribuables à la taille des populations en cause. En particulier, lorsque les résultats pour tous les enfants provenant du secteur présentant une concentration élevée en NO_2 ont été comparés avec les résultats provenant des groupes de comparaison, les nombres étaient suffisants pour mettre en évidence un effet significatif. Il s'agit là d'une explication plus probable que l'effet d'échelon ou de seuil proposé par les auteurs. Ces derniers indiquent que les différences dans la fonction pulmonaire sont faibles et qu'elles peuvent n'avoir aucune signification du point de vue physiologique. Une difficulté majeure inexpliquée est liée au fait que les résultats obtenus en novembre 1968 aient été plus élevés que ceux obtenus en mars 1969, tant chez les garçons que chez les filles. Il n'est pas certain si la différence reflète des erreurs inhérentes à la méthode, des différences introduites par les observateurs ou des erreurs dans la méthode de normalisation. La méthode utilisée pour mesurer la $VEM_{0,75}$ semble acceptable, bien qu'il ne soit pas indiqué si les mesures ont été corrigées en fonction des variations dans l'amorce de l'expiration. Ces carences rendent plus difficile l'interprétation des résultats.

Dans un article d'accompagnement, Shy et coll. ont étudié la fréquence des affections respiratoires aiguës dans les familles des enfants examinés dans le cadre de l'étude de la fonction de ventilation[24]. On a obtenu la participation

Tableau 1

Concentrations moyennes de polluants dans les études de Chattanooga

Polluant	Concentration dans le secteur de forte exposition - µg/m^3 (ppm)			Concentration dans les secteurs de comparaison µg/m^3 (ppm)	
	École n° 1	École n° 2	École n° 3		
Dioxyde d'azote	282 (0,15)	150 (0,0,08)	150 (0,08)	113 (0,06)	56 (0,03)
Dioxyde de soufre	26 (0,01)	26 (0,01)	26 (0,01)	26 (0,01)	26 (0,01)
Sulfates en suspension	13,2	11,4	10,0	9,8	10,0
Nitrates en suspension	7,2	6,3	3,8	2,6	1,6
Particules totales en suspension	96	83	63	72	62

de 90% des familles. Une carte postale leur a été envoyée toutes les deux semaines pour fins de renseignements sur les affections respiratoires. Les familles qui ont répondu affirmativement ont été contactées par téléphone pour obtenir plus de renseignements sur la maladie en question. On a également obtenu des renseignements sur la composition de la famille. Les familles n'ayant pas répondu ont aussi été contactées par téléphone. Des taux d'affections respiratoires ont été calculés pour les élèves de 2e année, pour leurs frères et soeurs, ainsi que pour leurs parents. Lorsque ces taux ont été rajustés en fonction de la taille de la famille et de l'ordre des frères et soeurs, aucune différence significative n'a été observée. La fréquence de la maladie n'a pas semblé être liée à des facteurs socio-économiques comme le niveau d'éducation du chef de famille ou la valeur marchande de la maison familiale.

Une fréquence plus élevée d'affections respiratoires a été observée dans le secteur présentant des concentrations de NO_2 ambiant plus élevées. Un certain nombre d'analyses séparées ont été faites pour s'assurer qu'il n'y avait pas eu de biais dans la déclaration de la maladie. On a examiné l'effet de la présence de fumeurs de cigarettes dans la maison; les auteurs ont conclu que les données provenant des foyers habités par des fumeurs de cigarettes n'avaient pas été touchées. Il n'y avait pas non plus de variation de la réponse liée à l'exposition dans le cas des familles desservies par les écoles situées dans le secteur où les concentrations de NO_2 ambiant sont élevées. De plus, la gravité de la maladie n'a pas varié de façon cohérente dans les secteurs de comparaison. Les élèves fréquentant deux des écoles situées dans le secteur à fortes concentrations en NO_2 ambiant ont également été exposés à des concentrations élevées de particules totales en suspension, ce qui peut constituer une source de confusion.

Dans une autre étude, cette population a été divisée en trois groupes: un premier groupe comprenant les enfants fréquentant les trois écoles situées dans le secteur de forte exposition, et les deux autres comprenant chacun des groupes de comparaison[26]. La population choisie pour l'étude comprenait les élèves de 1re et de 2e année fréquentant l'école publique et tous les nouveau-nés de race blanche nés en 1966, 1967 et 1968. On a fait parvenir aux parents, par l'entremise des écoliers, un total de 1906 questionnaires; le taux de réponse a été de 95%. Les parents de 1311 nouveau-nés ont été contactés par courrier; près de 85% d'entre

eux ont répondu à un questionnaire concernant la fréquence des traitements administrés par un médecin pour la bronchite (y compris la bronchiolite), le croup ou la pneumonie au cours d'une période de trois ans commençant en juillet 1966. On a vérifié le nombre d'hospitalisations pour les infections des voies respiratoires inférieures, les antécédents d'asthme, la durée du séjour dans le secteur et le nombre d'enfants dans la famille. Les asthmatiques ont été exclus de l'analyse. Les archives de l'hôpital ont été examinées pour vérifier toutes les admissions signalées et les dossiers des médecins ont été examinés pour vérifier l'exactitude d'un échantillon de 14% des questionnaires. La sensibilité des questions a dépassé 67% et la spécificité a dépassé 70% pour chacun des diagnostics cliniques.

Les auteurs ont signalé une augmentation significative du nombre d'épisodes de bronchite chez les écoliers ayant habité pendant 2 ou 3 ans dans les secteurs les plus pollués. Aucune relation de ce type n'a pu être établie dans le cas des nouveau-nés. Les nouveau-nés vivant dans le secteur à fortes concentrations en NO_2 ont présenté un taux de bronchite plus élevé, mais la répartition dans les 3 secteurs n'était pas cohérente. Aucune différence significative n'a été observée, que ce soit chez les nouveau-nés ou chez les enfants, en ce qui a trait aux épisodes de croup ou de pneumonie. Les auteurs ont écarté la possibilité d'une erreur provenant de la préférence des médecins pour un diagnostic particulier. Une difficulté fondamentale observée dans le cas de cette étude vient du fait qu'il s'agit d'une étude transversale instantanée. Peut-être aurait-on pu obtenir des résultats plus concluants si l'étude avait été poursuivie pendant une période de deux, ou même trois ans, afin de vérifier la reproductibilité des observations. De plus, on ne parvient pas à comprendre clairement pourquoi une différence a été observée dans la fréquence de la bronchite et non dans celles de la pneumonie et du croup.

Cohen et coll. ont étudié deux populations de non-fumeurs adultes vivant dans deux communautés californiennes présentant des degrés légèrement différents de pollution de l'air par des oxydants[27]. La population à l'étude était composé d'adultes âgés de 45 à 64 ans appartenant à des sections locales de l'Église adventiste du septième jour. Tous les sujets étaient de race blanche et de langue anglaise et aucun n'avait fumé depuis 20 ans. Parmi les 441 personnes admissibles, 429 (97,3%) ont été étudiées soit 300 femmes et 129 hommes. De ce nombre, 189 vivaient dans la région la plus polluée et 240 dans la région faiblement polluée.

Une version modifiée du questionnaire du Conseil de recherche médicale britannique (MRC) sur les symptômes respiratoires a été administrée dans les 2 régions par le même enquêteur expérimenté. La spirométrie a été réalisée par le même technicien à l'aide d'un spiromètre Stead-Wells de 13,5 litres. On a retenu les deux ou trois meilleures performances obtenues en cours d'essais. On a réalisé les mesures suivantes: CV, VEMS, VEMS/CV, débit expiratoire maximal médian (DEMM) et débit expiratoire maximal (DEM). Les valeurs ont été corrigées en fonction de la température corporelle et d'une saturation à la vapeur d'eau à cette température et à la pression ambiante.

On a utilisé les données locales de surveillance de l'air pour estimer l'exposition à long terme. On a installé deux postes d'échantillonnage officiels dans la région présentant une plus forte pollution atmosphérique et un dans la région considérée comme faiblement polluée. Durant la période d'étude, quatre autres postes d'échantillonnage secondaires ont été ajoutés dans chaque région pour déterminer dans quelle mesure les concentrations mesurées par les postes d'échantillonnage officiels étaient justes. Le dioxyde de soufre et les particules totales en suspension (PTS) ont été déterminés à partir d'échantillons de 24 heures. Dans le cas des oxydants, des hydrocarbures et du NO_2, les valeurs ont été exprimées sous forme de moyenne quotidienne de la concentration horaire maximale et de concentration horaire moyenne. La fraction respirable (< 10 µm) constituait environ 65% des PTS. Dans la région la plus polluée, la variation dans la concentration des oxydants était plus grande. La concentration de NO_2 a atteint une moyenne de 113 µg/m^3 (0,06 ppm) dans la région plus polluée et de 38 µg/m^3 (0,02 ppm) dans la région faiblement polluée.

Il n'y avait pas de différence dans le nombre de réponses positives données à la suite du questionnaire dans les deux communautés. Après rajustement des résultats de la spirométrie chez les deux sexes, en fonction de l'âge, de la grandeur et du niveau socio-économique, on n'a constaté aucune différence entre les deux populations concernant la CV, le VEMS, le VEMS/CV et le DEMM. Les valeurs du volume expiratoire maximal ont été significativement plus élevées chez les hommes de San Gabriel - la région la plus polluée. Cet effet a été exactement contraire à celui que l'on aurait prévu. Étant donné que cette variation n'a pas été observée chez les femmes, ou dans les autres tests de la fonction pulmonaire, et particulièrement le DEMM, il peut s'agir d'une constatation fortuite. De plus, comme le

test dépend passablement de l'effort, le résultat peut indiquer que les hommes dans la région la plus polluée s'efforçaient davantage. Par ailleurs, on ignore quelle région a été étudiée en premier, de sorte que l'ordre de l'étude peut avoir été un facteur. Comme conclusion fondamentale de cette étude, on peut dire qu'aux degrés d'exposition étudiés à l'aide des méthodes expérimentales utilisées, aucun effet n'a été décelé sur la fonction pulmonaire ou sur la fréquence des symptômes respiratoires, probablement à cause de la faible différence dans les concentrations de polluants entre les régions et des concentrations relativement faibles de polluants dans les deux régions.

Jorgensen et Svensson ont étudié les travailleurs d'une mine de minerai de fer exposés à des émanations de moteurs diesels[28]. Les concentrations de NO_2 ont varié de 0,94 à 2,82 mg/m^3 (0,5 à 1,5 ppm). La durée des périodes d'échantillonnage n'a pas été indiquée; on ignore donc si ces valeurs représentent des concentrations moyennes pour une période de 8 heures ou de 1 heure. Les données d'échantillonnage concernant les autres polluants sont également imprécises, mais la concentration des particules respirables (PR) a été signalée comme se situant entre 3 et 9 mg/m^3, dont 20 à 30% de dimension inférieure à 5 µm. La concentration des aldéhydes était habituellement faible ou non détectable; toutefois, des valeurs de pointe occasionnelles de 10 à 20 ppm ont été signalées.

On a obtenu des renseignements sur les symptômes respiratoires au moyen de questionnaires et on a réalisé des tests spirométriques (type d'appareil non précisé). Les enquêteurs se sont informés du statut de fumeur ou de non-fumeur des sujets, et les résultats des travailleurs exposés travaillant sous terre ont été comparés à ceux des travailleurs en surface peu exposés aux émanations de diesel. Les hommes travaillant sous terre, particulièrement les sujets plus âgés et les fumeurs, ont présenté plus de symptômes respiratoires et ils se plaignaient davantage de "l'air vicié" du milieu. Aucune différence dans les résultats de la spirométrie n'a été observée entre les hommes travaillant en surface et ceux travaillant sous terre.

Dans une série d'articles, Speizer et ses collègues ont présenté les résultats d'une étude sur la fonction respiratcire réalisée chez des policiers de Boston[29-31]. Deux groupes choisis pour l'étude comprenaient d'abord un groupe de 136 hommes appartenant à la division de la circulation routière chargée de patrouiller les

rues et de diriger la circulation dans le centre-ville. L'autre groupe comprenait 152 policiers chargés de patrouiller les régions périphériques, habituellement en voiture. Le taux de participation a été de 94% (128) pour les agents responsables de la circulation routière dans le centre-ville et de 92% (142) pour les agents des postes périphériques. Les effets sur la santé ont été évalués au moyen d'un questionnaire standard sur la fonction respiratoire dérivé du questionnaire MRC britannique, et par des tests de la fonction pulmonaire. La capacité vitale et le VEMS ont été mesurés à l'aide de spiromètres enregistreurs Stead-Wells (9 L, vitesse du papier 3,2 cm/sec). On a retenu, sur cinq essais, la valeur moyenne des trois derniers, que l'on a exprimée en fonction de la température corporelle avec saturation à la vapeur d'eau à cette température et à la pression ambiante. Les débits expiratoires de pointe (DEP) ont été mesurés à l'aide de débitmètres de pointe Wright étalonnés. Les relations débit-volume (V/V) ont été mesurées au moyen d'un spiromètre de Krogh muni d'un débitmètre approprié. On a ainsi obtenu les débits à 50% et 25% de la CV à partir de la courbe V/V. Ces valeurs ont été converties en capacité vitale par seconde, et les résultats obtenus ont été corrigés en fonction des différences dans la taille des poumons.

Un dispositif mobile spécial de surveillance a été mis au point pour mesurer les polluants dans les diverses zones de patrouille ou dans les voitures de police. On a mesuré le SO_2, le NO_2, le CO, les hydrocarbures totaux, les particules respirables (10 µm, diamètre des particules de masse médiane de 3,5 µm) ainsi que le plomb dans les particules respirables. L'échantillonnage a été réalisé pendant deux jours à divers endroits au cours de chacune des quatre saisons. La plupart des échantillons ont été prélevés sur une période de 1 à 2 heures. Un résumé des données de surveillance est présenté au Tableau 2.

Pour ce qui est des résultats des questionnaires, il n'y avait aucune différence entre les deux groupes de policiers. On a constaté que plusieurs policiers de la Division de la circulation routière étaient en fait affectés à un travail de bureau et non à la patrouille des rues. Lorsque le groupe des agents affectés à la patrouille routière a été subdivisé en catégories selon le type de travail réel, il a semblé y avoir une plus grande fréquence de symptômes chez les agents ayant travaillé de façon régulière dans la circulation pendant des périodes de temps prolongées. Cette observation n'a pas été corrigée en fonction de

Tableau 2

Résumé des données de surveillance saisonnières combinées, étude sur les policiers de Boston[29-31]

	SO_2 ppm	NO_2 ug/m^3		CO (ppm)	Hydrocarbures ppm	Plomb ug/m^3
Zones de patrouille						
Moyenne	(0,035)	130	(0,055)	(10,5)	(6,5)	5,8
Moyenne maximale	(0,242)	361	(0,192)	(45,0)	(67,6)	16,2
Voitures de police						
Moyenne	(0,01)	75,2	(0,04)	(8,3)	(6,6)	-
Moyenne maximale	(0,016)	137	(0,073)	(25,0)	(13,8)	-

Périodes d'échantillonnage: 1 à 2 heures

l'habitude de la cigarette ou d'un effet possible lié à l'âge. Les résultats des tests de la fonction pulmonaire n'ont également indiqué aucune différence entre les deux groupes. Cependant, la fonction pulmonaire a été modifiée par l'habitude de la cigarette.

Il a été conclu qu'aucun effet lié à la concentration de polluants enregistrée dans l'étude n'a été constaté de façon certaine. La différence d'exposition entre les deux groupes était faible si l'on considère les concentrations moyennes de polluants. Toutefois, dans le cas du NO_2, les valeurs maximales ont varié d'un facteur supérieur à 2. Intuitivement, on serait porté à croire que l'exposition à des concentrations de pointe, même pour de courtes périodes de temps, peut avoir des conséquences sérieuses pour la santé. Si les observations de la présente étude sont valables et peuvent être liées aux effets observables dans la population en général, et si les concentrations moyennes observées au cours d'une période d'échantillonnage de 1 à 2 heures représentent réellement les concentrations globales sur une période de 8 heures, il semblerait qu'une exposition de 8 heures à des concentrations de NO_2 allant jusqu'à 0,361 mg/m^3 (0,192 ppm) n'a aucun effet sur la santé qui puisse être mesuré à l'aide des questionnaires portant sur les symptômes respiratoires ou des tests spirométriques.

Bouhuys et coll. ont étudié des échantillons tirés au hasard des populations de deux communautés du Connecticut (l'une urbaine, l'autre rurale), considérées comme présentant des concentrations différentes de polluants dans l'air ambiant[32]. On a étudié tous les habitants âgés de 7 ans et plus de la communauté rurale et d'un quartier de la communauté urbaine. Le taux de réponse, pour les garçons et les filles âgés de 7 à 14 ans dans les deux communautés, a été de 91 à 96%; tandis que pour les adultes âgés de 25 à 64 ans, le taux de réponse a été de 56% dans la communauté urbaine et de 80% dans la communauté rurale. Les personnes n'ayant pas répondu ont été interrogées et les auteurs ont estimé que leurs groupes d'étude représentaient bien la population des deux communautés. Les analyses se sont limitées à la population de race blanche étant donné qu'il y avait trop peu de sujets de race noire. Les données concernant 3056 personnes, soit 1363 hommes et 1693 femmes, ont été analysées. Les sujets des deux groupes ont été classés selon la durée de leur appartenance à la communauté concernée (toute leur vie ou une partie seulement).

Les renseignements sur les symptômes respiratoires ont été obtenus à l'aide d'une version modifiée du questionnaire MRC britannique. Les questions ont été préparées par un ordinateur et présentées par des enquêteurs expérimentés. Les réponses ont par la suite été placées dans la mémoire de l'ordinateur. Une étude de la fréquence des symptômes en fonction de l'enquêteur n'a révélé aucune différence significative et les auteurs ont estimé que l'on pouvait exclure la variation attribuable aux enquêteurs comme facteur pouvant influencer les résultats. La fonction pulmonaire a été mesurée à l'aide d'un pneumotachographe dont le signal a été intégré pour obtenir le volume. Des relations débit-volume ont alors été établies et on a calculé les valeurs de la CV, du VEMS et du débit à 50% de la CV (DEM 50%). Les données ayant trait au DEM 50% ont été exprimées en fonction de la différence par rapport aux valeurs prévues.

Les concentrations du SO_2, des PTS, du NO_2 et de l'O_3 ont été vérifiées à l'aide de dispositifs étalonnés de façon appropriée à différents endroits dans les 2 communautés (3 à 5 dans la communauté rurale et 4 dans la communauté urbaine). Les mesures ont été prises entre janvier et décembre 1973 et les résultats ont été exprimés sous forme de valeur moyenne sur 24 heures, exception faite de l'O_3 pour lequel on a utilisé la moyenne des valeurs de pointe pour une heure. Les valeurs moyennes sont présentées au Tableau 3. Les concentrations de PTS et de NO_2 étaient significativement plus élevées dans la région urbaine que dans la région rurale.

Une fois que l'on eut tenu compte de l'habitude de la cigarette, il n'y avait aucune différence significative entre les deux groupes en ce qui a trait aux symptômes respiratoires et au DEM 50%. Les auteurs ont conclu que l'exposition aux concentrations mesurées de polluants atmosphériques n'avait pas d'effet sur la santé.

Linn et coll. ont étudié des cols blancs, hommes et femmes, travaillant dans des bureaux d'assurance à Los Angeles (205 sujets) et à San Francisco (439 sujets)[33]. On a demandé à ces derniers de remplir un questionnaire standard sur les symptômes respiratoires. La fonction pulmonaire a été évaluée à l'aide d'une variété de tests incluant l'expiration forcée, la spirométrie et le rinçage d'azote après une seule respiration pour le volume de fermeture. Les données de surveillance de l'air ont été obtenues d'organismes locaux de contrôle de la qualité de l'air et les valeurs moyennes sont résumées au Tableau 4.

Tableau 3

Concentrations moyennes des polluants dans l'étude du Connecticut[32]

Polluant	Concentration	
	Communauté rurale ug/m^3 (ppm)	Communauté urbaine ug/m^3 (ppm)
SO_2	10,9 (0,004)	13,5 (0,005)
PTS	39,5	63,1
NO_2	55,5 (0,03)	87,8 (0,049)
O_3	84,7 (0,043)*	88,5 (0,045)*

Période d'échantillonnage: 24 heures
*moyenne des valeurs de pointe pour 1 heure

Tableau 4

Concentrations moyennes des polluants dans l'étude de la Californie[33]

Polluant	Concentration			
	Los Angeles ug/m^3 (ppm)		San Francisco ug/m^3 (ppm)	
	Médiane	Extrême	Médiane	Extrême
NO_2*	132 (0,07)	1504 (0,8)	66 (0,035)	756 (0,42)
Oxydant*(O_3)	294 (0,15)	1137 (0,58)	59 (0,03)	548 (0,28)
SO_2**	157 (0,06)	314 (0,12)	157 (0,06)	655 (0,25)
PTS+	135	304	47	165

* moyenne maximale horaire
** concentration dépassée au cours de 10% des journées
+ moyenne sur 24 heures

Les femmes de Los Angeles présentaient plus de toux et de flegme que celles de San Francisco, mais ces observations ont été liées aux périodes de "smog" à Los Angeles. Le tabagisme a eu un effet marqué et a semblé être un facteur important. Il n'y avait pas de différence entre ces deux populations en ce qui concerne la fonction pulmonaire.

Il a été conclu que l'effectif de l'échantillon était peut-être trop restreint et que les différences entre les concentrations de polluants observées dans les deux communautés étaient trop faibles pour que les effets puissent être mis en évidence. Les auteurs ont également estimé que ces populations devraient être suivies dans le temps. Les effets n'ont été observés que les jours de "smog" à Los Angeles. Les concentrations de polluants durant les jours de "smog" n'ont pas été indiquées, mais elles se situaient probablement dans le voisinage des valeurs extrêmes indiquées au Tableau 4 pour Los Angeles.

Il y a également eu des études sur la pollution de l'air à l'intérieur, dans des endroits où l'utilisation du gaz pour la cuisson a été liée à des concentrations élevées de NO_2. Ces concentrations allant jusqu'à 1,880 mg/m^3 (1 ppm) pendant de courtes périodes de temps ont été enregistrées dans une cuisine[34, 35]; les valeurs moyennes quotidiennes ou sur cinq jours sont beaucoup plus faibles, c'est-à-dire autour de 0,05 mg/m^3 (0,027 ppm)[36, 37]. Certaines études ont indiqué que ces expositions pouvaient avoir des effets néfastes sur la santé des enfants[35-37]. Si ces observations peuvent être vérifiées et reproduites, les effets sont probablement liés aux concentrations de pointe plutôt qu'à la moyenne sur 24 heures ou sur 5 jours. Par conséquent, il ne semble pas approprié, à l'heure actuelle, d'étudier ces données pour établir des objectifs en matière de qualité de l'air.

ÉVALUATION

Les résultats des études sur l'exposition à court terme (principalement des études en salle) ainsi que les concentrations de polluants en cause sont présentés au Tableau 5; des données semblables sur les études épidémiologiques ou à long terme sont présentées au Tableau 6.

Dans l'établissement des objectifs en matière de qualité de l'air pour l'homme, les résultats provenant des études réalisées chez les animaux sont d'une applicabilité limitée. Comme on l'a indiqué précédemment, les données peuvent être utilisées pour identifier certains mécanismes d'action possibles ou pour vérifier ou étayer les valeurs obtenues dans le cadre d'études portant sur des humains. Il existe suffisamment de données sur les effets de l'exposition au NO_2 sur la santé de l'homme pour établir une relation exposition-réponse raisonnablement juste et pour identifier à partir de cette relation un niveau d'exposition comportant un degré de risque acceptable. Par exemple, la carboxyhémoglobine constitue un excellent indicateur de l'exposition au polluant atmosphérique qu'est le monoxyde de carbone. À partir des résultats des études faites sur des sujets humains, on a décidé d'une façon générale qu'un degré de risque acceptable correspond à un taux de carboxyhémoglobine dans le sang allant jusqu'à 2,5%. Le taux normal de carboxy-hémoglobine dans le sang chez les non-fumeurs se situe entre 0,4 et 0,8%.

Il faut ensuite décider si tout effet mesurable est important. Il nous semble que la position voulant que l'on utilise n'importe quel changement mesurable comme fondement des objectifs de qualité de l'air soit insoutenable, étant donné que la détection d'un changement est en grande partie fonction de la sensibilité de la méthode de mesure. L'importance médicale du changement doit être déterminée. En général, les changements qui peuvent être considérés comme importants du point de vue médical sont ceux qui entraînent une modification permanente ou qui peuvent vraisemblablement menacer la vie. Dans certains cas, des jugements sont nécessaires pour décider si des changements temporaires répétés, tels les changements dans la fonction pulmonaire, entraîneront une modification permanente.

Parfois, une légère variation dans une réponse mesurable peut être jugée acceptable et on peut choisir un niveau qui comporte un facteur de sécurité faible ou nul, concept lié à la toxicologie classique où les effets défavorables sérieux observés dans les études animales font l'objet d'une extrapolation dans le but de limiter l'exposition de l'homme.

Tableau 5

Effets de l'exposition au NO_2 à court terme (études en salle)

Concentration de NO_2 mg/m^3	(ppm)	Durée de l'exposition	Température °C	Humidité relative %	Effets	Références
9,4 4,7	(5,0) (2,5)	14h 2h	S.O.	S.O.	8 sujets sains; augmentation de la résistance respiratoire et ensuite administration d'ACH 8-16 sujets sains; augmentation de la résistance respiratoire au cours des 30 premières minutes, retour vers la valeur de base par la suite.	Beil (6)
9,4 4,7 Aussi SO_2:	(5,0) (2,5) (2,5)	10min			Augmentation de la résistance pulmonaire 20-30 min. après exposition. Légère augmentation de la résistance pulmonaire après exposition.	Abe (15)
2,8	(1,5)	1h	22	55	Augmentation de la résistance totale des voies aériennes respiratoires chez les malades souffrant d'une pneumopathie chronique non spécifique. La méclastine (antihistamique) a empêché le changement. Aucun effet à des concentrations plus faibles.	Von Neiding
1,17	(0,62)	2h	25	45	15 sujets sains soumis à un effort d'intensité variable. Aucun effet décelé - fonction pulmonaire et cardio-vasculaire.	Folinsbee (21)
0,94	(0,5)	2h	24	45	13 asthmatiques, 7 bronchitiques chroniques, 10 sujets sains; 7/13 asthmatiques: légère irritation des yeux (2), céphalée (1), oppression thoracique (4); 15 minutes d'effort variant de léger à modéré. Aucune variation significative dans la fonction pulmonaire.	Kerr (14)

Tableau 5 (suite)

Effets de l'exposition au NO_2 à court terme (études en salle)

Concentration de NO_2 mg/m^3	(ppm)	Durée de l'exposition	Température °C	Humidité relative %	Effets	Références
0,56	(0,3)	4h	31	35	4 hommes sains. Aucune réponse supérieure à celle liée à l'O_3 seul.	Hackney (17)
0,56	(0,3)	2h	31	35	7 sujets réactifs. Aucun effet uniforme.	Hackney (18)
0,02	(0,11)	1h	S.O.	S.O.	3/20 asthmatiques - résistance accrue des voies aériennes respiratoires. 13/20 sensibilité accrue au carbachol.	Orehek (22)
0,10 Aussi O_3 0,05 Aussi SO_2 0,30	(0,05) (0,025) (0,12)	2h	22	55 (probablement)	Sujets sains. Aucun effet sur l'échange gazeux ou la résistance des voies aériennes respiratoires; ACH 2%, augmentation de la résistance des voies aériennes respiratoires; ACH 1 et 3%, aucun effet.	Von Neiding (11)

S.O. = Sans objet
ACH = acétylcholine

Tableau 6

Effets de l'exposition au NO_2 à long terme (études épidémiologiques)

Concentration du NO_2 moyenne quotidienne annuelle ug/m^3	(ppm)	Concentration des autres polluants ug/m^3	Effets	Références
940-2820	(0,5-1,5)	Aldéhydes: faibles ou indétectables, occasionnellement 10-20 ppm PR: 3000-9000 (20-30% <5u)	Plus de symptômes à des concentrations supérieures.	Jorgensen (28)
150-282	(0,08-0,15)*	PTS: 82 Sulfates en suspension: 13,2 Nitrates: 7,2	VEM 0,75 légèrement diminuée morbidité légèrement accrue mais VEM 0,75 diminuant avec le temps.	Shy (23, 24)
Comme ci-dessus		Comme ci-dessus	Légère augmentation de la bronchite après 2-3 ans; tel n'est pas le cas avec la pneumonie ou le croup. Seulement une année d'observation.	Pearlman (26)
113	(0,06)	SO_2: 18 CO: 18 Hydrocarbures totaux: 6,5 ppm	Aucun effet	Speizer (29-31)
38-113	(0,02-0,06)	PTS: 75	Aucun effet	Cohen (27)
56-88	(0,03-0,05)	SO_2: 11; PTS: 63, O_3: 88	Aucun effet	Bouhuys (32)
66-132	(0,035-0,07)	SO_2: 157, PTS: 135; Oxydant: 137	Symptômes respiratoires liés aux épisodes de "smog" aux endroits les plus pollués. Voir Tableau 4 pour les valeurs extrêmes. Pour le reste, aucun effet.	Linn (33)

* Les concentrations ont été corrigées par rapport aux résultats initiaux conformément aux indications présentées dans le document de l'OMS (25).

Il faut également tenir compte des études ayant donné des résultats négatifs et des études qui n'ont permis d'observer des effets, pourvu que ces études aient été bien conçues et bien exécutées. Ainsi, une étude unique démontrant une variation légère peut être contrebalancée par quelques études tout aussi appropriées qui ne mettent en évidence aucun effet dans le cas d'exposition à des concentrations comparables ou supérieures.

Un autre critère qu'il faudrait peut-être remettre en question est celui qui veut que les sujets les plus sensibles soient protégés. Encore une fois, il est nécessaire de tenter de préciser le degré de protection, sinon les niveaux de fond pourraient être les seules concentrations acceptables. Il semble qu'une approche plus judicieuse consisterait à établir des relations exposition-réponse et, par la suite, à choisir une concentration comportant un risque raisonnablement faible pour les divers groupes de population à protéger.

Il faut également se poser la question suivante: dans quelle mesure les données de surveillance reflètent-elles l'exposition réelle? En général, les mesures de la pollution atmosphérique sont faites à l'extérieur, étant donné que les normes et les objectifs pour la qualité de l'air ont été établis pour l'air ambiant. Or, les populations qui nous intéressent passent la plus grande partie de leur temps à l'intérieur, où les concentrations de polluants peuvent être considérablement différentes de celles que l'on retrouve à l'extérieur. Habituellement, les concentrations de NO_2 à l'intérieur suivent celles de l'air ambiant et elles ont tendance à être plus faibles à moins qu'il n'existe, à l'intérieur, des sources de NO_2, comme les appareils au gaz dont des émanations ne sont pas rejetées directement à l'extérieur. De toute évidence, des expositions beaucoup plus élevées seront liées à certaines occupations.

RECOMMANDATIONS POUR LES OBJECTIFS DE QUALITÉ DE L'AIR

À partir de la philosophie présentée dans la section "Évaluation", les valeurs suivantes sont recommandées pour les objectifs de qualité de l'air:

Pour une heure: 750 $\mu g/m^3$ (0,4 ppm)

Aucun effet n'a été observé chez les sujets sains exposés à des concentrations de 2800 $\mu g/m^3$ (1,5 ppm) pendant 1 à 2 heures. Les asthmatiques ont présenté certains symptômes légers après exposition à 940 $\mu g/m^3$ (0,5 ppm)[14] et les sujets "réactifs" n'ont présenté aucun effet après deux heures d'exposition à 560 $\mu g/m^3$ (0,3 ppm)[18]. Par conséquent, la concentration de 750 $\mu g/m^3$ semble représenter une concentration sans effet, avec une certaine marge de sécurité, même pour les asthmatiques qui sont considérés comme la population la plus sensible. La concentration recommandée peut être plus prudente que nécessaire, mais on a voulu accorder un certain poids à l'étude d'Orehek sur les asthmatiques[22]. On a également tenu compte de quelques études négatives. Les observations de Von Nieding[11] après sollicitation au moyen d'acétylcholine sont incohérentes et reflètent probablement une variation aléatoire après l'exposition à des concentrations faibles.

Pour 24 heures: 470 $\mu g/m^3$ (0,25 ppm)

Aucune des études en salle n'a porté sur des périodes d'exposition de 24 heures; c'est pourquoi, il faut faire une estimation à partir des données disponibles. Aucun effet n'a été observé après 4 heures d'exposition à 560 $\mu g/m^3$ (0,3 ppm) de NO_2 avec, en plus, de l'ozone[17]. L'étude de Linn[33] peut être interprétée comme indiquant qu'aucun effet n'a résulté de l'exposition à une concentration de 756 $\mu g/m^3$ (0,42 ppm) de NO_2 avec d'autres polluants. Les effets chez les employés de bureau de Los Angeles n'ont été observés qu'au cours de périodes d'exposition à des concentrations deux fois supérieures à cette valeur (Tableau 4). Si les concentrations moyennes pour les échantillons prélevés sur une période de 1 à 2 heures dans les études de Speizer[29-31] sont représentatives des valeurs pour 24 heures, une exposition à une concentration de 361 $\mu g/m^3$ (0,192 ppm) est sans effet. Par conséquent, le risque minimal, même pour les populations sensibles, semble se traduire par la valeur 470 $\mu g/m^3$ recommandée pour 24 heures.

Pour un an: 100 $\mu g/m^3$ (0,05 ppm)

Cette valeur est appuyée par les études de Bouhuys[32], de Linn[33] et de Cohen[27]. Les résultats de la série d'études de Chattanooga prêtent à équivoque et les changements observés ne se sont produits qu'à des concentrations deux fois supérieures à cette norme. Même alors, les variations de la fonction pulmonaire étaient minimes et n'ont probablement pas de signification du point de vue médical. Par conséquent, l'exposition à une concentration annuelle de 100 $\mu g/m^3$ semble comporter un risque minimal et constituer un niveau acceptable, même pour les populations sensibles.

RÉFÉRENCES

1. Committee on Medical and Biological Effects of Environmental Pollutants Nitrogen Oxides. National Academy of Sciences, Washington, D.C., pp. 215-272 et 282-286, 1977.

2. Gregory, R.L., Malinoski, V.F. et Sharp, C.R. Cleveland clinic fire: survivorship study 1929-1965. Arch. Environ, Hlth. 18: 508-515, 1969.

3. Ehrlich, R. Effect of nitrogen dioxide on respiratory resistance to respiratory infection. Bacteriol. Rev. 30: 604-614, 1966.

4. Ehrlich, R., Findlay, J.C., Fenters, J.D. et Gardner, D.E. Health effects of short-term inhalation of nitrogen dioxide and ozone mixtures. Environ. Research 14: 223-231, 1977.

5. Voisin, C., Aerts, C., Jakubcatz, E., Houdret, J.L. et Tonnel, A.B. Effect of nitrogen dioxide on alveolar macrophages surviving in the gas phase. Bull. Europ. Physiopath. Resp. 13: 137-144, 1977.

6. Beil, M. et Ulmer, W.T. Effect of NO_2 in workroom concentrations on respiratory mechanics and bronchial susceptibility to acetylcholine in normal persons. Int. Arch. Occup. Environ. Hlth. 38: 31-44, 1976.

7. Ulmer, W.T. et Reif, E. Die obstruktiven erkrankungen der Atemwege klinische bedeutung und Objektiven nach weiss mit der Ganzkörperplethysmographie. Deutsch Med. Wschr. 90: 1803-1809, 1965.

8. Nolte, D., Reif, E. et Ulmer, W.T. Die Ganzkörperplethysmographie. Respiration 25: 14-34, 1968.

9. Dubois, A.B., Botelho, S.Y. et Comroe, J.H., Jr. A new method for measuring airway resistance in man using a body plethysmograph: values in normal subjects and in patients with pulmonary disease. J. Clin. Invest. 35: 327-335, 1956.

10. Von Nieding, G., Krekeler, H. et Fuchs, R. Studies of the acute effects of NO_2 on lung function: influence on diffusion, perfusion and ventilation in the lungs. Int. Arch. Arbeitsmed. 31: 61-72, 1973.

11. Von Nieding, G. Wagner, H.M., Krekeler, H., Lollgen, H., Fries, W. et Beuthan, A. Controlled studies of human exposure to single and combined action of NO_2, O_3 and SO_2. Int. Arch. Occ. Environ. Hlth. 43: 195-210, 1979.

12. Von Nieding, G. et Krekeler, H. Pharmakologische Beeinflussung der akuten NO_2 Wirkung auf die Lungen Funktion von Gesuden und Kranken mit einer chronischen Bronchitis. Int. Arch. Arbeitsmed. 29: 55-63, 1971.

13. Von Nieding, G. et Wagner, H.M. Effects of NO_2 on chronic bronchitis. Environ. Hlth. Perspect. 29: 137-142, 1979.

14. Kerr, H.D., Kulle, I.J., McIlhany, M.L. et Swidersky, P. Effects of nitrogen dioxide on pulmonary function in human subjects: an environmental chamber study. Environ. Research 19: 392-404, 1979.

15. Abe, M. Effects of mixed NO_2 - SO_2 gas on human pulmonary function. Bull Tokyo Med. Dent. Univ. 14: 415-433, 1967.

16. Hackney, J.D., Linn, W.S., Buckley, R.D., Pedersen, E.E., Karuza, S.K., Law, D.C. et Fischer, D.A. Experimental studies on human health effects of air pollutants. 1. Design considerations. Arch. Environ. Hlth. 30: 373-378, 1975.

17. Hackney, J.D., Linn, W.S., Mohler, J.G., Pedersen, E.E., Breisacher, P. et Russo, A. Experimental studies on human health effects of air pollutants. 2. Four-hour exposure to ozone alone and in combination with other pollutant gases. Arch. Environ. Hlth. 30: 379-384, 1975.

18. Hackney, J.D., Linn, W.S., Law, D.C., Karuza, S.K., Greenberg, H., Buckley, R.D. et Pedersen, E.E. Experimental studies on human health effects of air pollutants. 3. Two-hour exposure to ozone alone and in combination with other pollutant gases. Arch. Environ. Hlth. 30: 385-390, 1975.

19. Hackney, J.D., Thiede, F.C., Linn, W.S., Pedersen, E.E., Spier, C.E., Law, D.C. et Fischer, D.A. Experimental studies on human health effects of air pollutants. 4. Short-term physiological and clinical effects of nitrogen dioxide exposure. Arch. Environ. Hlth. 33: 176-181, 1978.

20. Buckley, R.D., Posin, C., Clark, K., Hackney, J.D., Jones, M.P. et Patterson, J.V. Nitrogen dioxide inhalation and human blood biochemistry. Arch. Environ. Hlth. 33: 318-324, 1979.

21. Folinsbee, L.J., Horvath, S.M., Bedi, J.F. et Delehunt, J.C. Effect of 0.62 ppm NO_2 on cardiopulmonary function in young male non smokers. Environ. Research 15: 199-205, 1978.

22. Orehek, J., Massari, J.P., Gayrard, P., Grimaud, C. et Charpin, J. Effect of short-term, low-level nitrogen dioxide exposure on bronchial sensitivity of asthmatic patients. J. Clin. Invest. 57: 301-307, 1976.

23. Shy, C.M., Creason, J.P., Pearlman, M.E., McClain, K.E., Benson, F.B. et Young, M.M. The Chattanooga school children study: effects of community exposure to nitrogen dioxide. 1. Methods description of pollutant exposure and results of ventilatory function testing. J. Air Poll. Control Assoc. 20: 539-545, 1970.

24. Shy, C.M., Creason, J.P., Pearlman, M.E., McClain, K.E., Benson, F.B. et Young, M.M. The Chattanooga school children study: effects of community exposure to nitrogen dioxide. 2. Incidence of acute respiratory illness. J. Air Poll. Control Assoc. 20: 582-588, 1970.

25. Organisation mondiale de la Santé. Environmental health criteria. 4. Oxides of nitrogen. Genève, Suisse, p. 57, 1977.

26. Pearlman, M.E., Finklea, J.F., Creason, J.P., Shy, C.M., Young, M.M. et Horton, R.J.M. Nitrogen dioxide and lower respiratory illness. Pediatrics 47: 391-398, 1971.

27. Cohen, C.A., Hudson, A.R., Clausen, J.L. et Knelson, J.H. Respiratory symptoms, spirometry and oxidant air pollution in non-smoking adults. Am. Rev. Resp. Dis. 105: 251-261, 1972.

28. Jorgensen, H. et Svenson, A. Studies on pulmonary function and respiratory tract symptoms of workers in an iron ore mine where diesel trucks are used underground. J. Occ. Med. 12: 348-354, 1970.

29. Speizer, F.E. et Ferris, B.G. Exposure to automobile exhaust. 1. Prevalence of respiratory symptoms and disease. Arch. Environ. Hlth. 26: 313-318, 1973.

30. Speizer, F.E. et Ferris, B.G. Exposure to automobile exhaust. 2. Pulmonary function measurements. Arch. Environ. Hlth. 26: 319-324, 1973.

31. Burgess, W., DiBerardinis, L. et Speizer, F.E. Exposure to automobile exhaust. 3. An environmental assessment. Arch. Environ. Hlth. 26: 325-329, 1973.

32. Bouhuys, A., Beck, G.J. et Schoenberg, J.B. Do present levels of air pollution outdoors affect respiratory health? Nature 276: 466-471, 1978.

33. Linn, W.S., Hackney, J.D., Pedersen, E.E., Breisacher, P. Patterson, J.V., Mulry, C.H. et Coyle, J.F. Respiratory function and symptoms in urban office workers in relation to oxidant air pollution exposure. Am. Rev. Resp. Dis. 114: 477-483, 1976.

34. Wade, W.A., Cote, W.A. et Yocom, J.E. A study of indoor air quality. J. Air Control Assoc. 25: 933-939, 1975.

35. Speizer, F.E., Ferris, B.G., Biship, Y.M.M. et Spengler, J.D. Respiratory disease rates and pulmonary function in children associated with NO_2 exposure. Am. Rev. Resp. Dis. 121: 3-10, 1980.

36. Palmes, E.D., Tomczyk, C. et DiMattio, J. Average NO_2 concentrations in dwellings with gas or electric stoves. Atmosph. Environ. 11: 869-872, 1977.

37. Melia, R.J.W., Florey, C. duV., Altman, D.G. et Swan, A.V. Association between gas cooking and respiratory disease in children. Brit. Med. J. 2: 149-152, 1977.